

*На правах рукописи*

**ГАВРИЛОВА**

**Валентина Александровна**

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ  
СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ  
С ПРОТИВОПРАВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ**

**Специальности: 14.01.27-Наркология**

**14.03.03-Патологическая физиология**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

**д и с с е р т а ц и и  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Томск-2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАМН

***Бохан Николай Александрович***

доктор медицинских наук,  
профессор

***Иванова Светлана Александровна***

**Официальные оппоненты:**

д-р мед. наук, профессор

***Балашов Петр Прокопьевич***  
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный  
медицинский университет» Минздравсоц-  
развития России (Томск).

д-р мед. наук, профессор

***Агафонов Владимир Иванович***  
ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН  
(Томск)

**Ведущее учреждение:** ГБОУ ВПО Новосибирский государственный  
медицинский университет Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Защита состоится 12 декабря 2012 г. в 12 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук по адресу: 634014, Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

Автореферат разослан 10 ноября 2012 г.

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских  
диссертаций Д 001.030.01  
кандидат медицинских наук

 **О. Э. Перчаткина**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Одним из тяжелых социальных последствий алкоголизма является противоправное поведение и агрессия (Семке В. Я., Бохан Н. А., Гусев С. И. и др., 2006). По данным статистики, от 40 до 60 % случаев насилия совершается в состоянии алкогольного опьянения (Статистический сборник: Преступность и правонарушения, 2008). В России около 80 % убийц и 60 % их жертв употребляли алкоголь непосредственно перед преступлением. Более того, анализ временных серий, проведенный в 14 европейских странах и США, показал, что уровень убийств с высокой степенью достоверности коррелирует с уровнем продажи алкогольных напитков на душу населения (Greenfield L. A., 1998; Cook P. J. et al., 2006). Эти данные свидетельствуют в пользу существования прямой взаимосвязи между употреблением алкоголя и агрессией. Считается, что у человека внутривидовая агрессия является биологической основой социального поведения и преступности (Maxson S. C., 1992).

Изучение механизмов биологической предрасположенности к алкоголизму является одной из важных областей, на которую направлены современные исследования. Лица, находящиеся в группе высокого риска развития алкоголизма, характеризуются измененным ответом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (Иванова С. А., Снигирева Г. Я., Гусев С. И., Семке В. Я., 2007; Sorocco K. H., 2002) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (Hermann D., 2002) систем на стресс, изменениями в серотонинергической регуляции (Barr C. S. et al., 2004; Barr C. S., Goldman D., 2006). При этом само по себе хроническое злоупотребление алкоголем ведет к накоплению различных нарушений в работе нейромедиаторных и эндокринной систем, которые могут в значительной степени определять поведение больного алкоголизмом. По данным ряда авторов, взаимосвязь гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тестостерона с алкогольной аддикцией имеет двунаправленный характер, формируя порочные круги. Повышенные уровни тестостерона и кортизола могут способствовать развитию алкоголизма, приему алкоголя, при этом хронический прием алкоголя также ведет к повышению уровня этих гормонов и нарушению регуляции их секреции (Besemer F., 2011). Известно, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная системы взаимосвязаны с серотонинергической системой мозга (Дмитриева Т. Б., Дроздов Ф. З., Коган Б. М., 1998). Есть сведения, что уменьшение содержания биогенных аминов в головном мозге коррелирует с гиперпродукцией кортикостероидов (Bliss E. L., Zwanziger J., 1966; Tafet G. E.,

Bernardini R., 2003) и снижением концентрации тиреоидных гормонов (Bauer M. et al., 2002).

До настоящего времени не решен вопрос, почему в ответ на прием алкоголя у части индивидуумов возникает стремление к совершению агрессивных поступков, а у других такой реакции не наблюдается, не определена роль биологических факторов в механизмах криминальной агрессии у больных алкоголизмом. Открытым остается вопрос, какими биологическими механизмами регулируются различные типы агрессии у человека. Предполагается, что они могут быть разными для таких видов агрессии, как импульсивная и преднамеренная (холодная), реактивная и проактивная, прямая физическая и косвенная, непрямая (Popova N. K., 1993; Raine A. et al., 1998; Craig I. W., Halton K. I., 2009). Таким образом, является обоснованным комплексное исследование гормональных показателей, генетических маркеров и психометрических параметров для изучения их роли в регуляции агрессивных форм поведения у больных алкоголизмом.

**Цель работы:** изучить уровни стероидных и тиреоидных гормонов, полиморфизмы генов серотониновой системы у осужденных больных алкоголизмом.

### Задачи исследования:

1. Исследовать содержание кортизола, нейростероидов (дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата), тиреоидных гормонов (трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона) у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением в сравнении с больными алкоголизмом без противоправного поведения и группой здоровых лиц.

2. Охарактеризовать серотонинергическую систему по оценке уровня серотонина и частотам встречаемости полиморфизмов генов серотонинового обмена (5-HTTLPR и STin2 в гене серотонинового транспортера, -703G>T гена триптофангидроксилазы 2, -1019C>G гена рецептора 1A серотонина, rs2271537 гена триптофан-пирролазы) у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением в сравнении с больными алкоголизмом без противоправного поведения и группой здоровых лиц.

3. Выявить корреляции биологических показателей с личностными особенностями, уровнем и типами агрессии, уровнем депрессии у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением в сравнении с больными алкоголизмом без противоправного поведения и группой здоровых лиц.

4. Изучить возможность ассоциации полиморфизма генов серотониновой системы у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением с их клинико-психологическими характери-

стиками (личностными особенностями, уровнем и типами агрессии, уровнем депрессии).

**Научная новизна.** В результате комплексного исследования на основе современных биологических и молекулярно-генетических методов у больных алкоголизмом, осужденных за преступления и не совершавших преступления, выявлены гормональные особенности, характерные для больных алкоголизмом. Показана корреляция уровня гормонов с психометрическими характеристиками. Впервые определена взаимосвязь гормональных показателей с длительностью периода пребывания в условиях пенитенциарной системы, различия в уровне гормонов у больных алкоголизмом, совершивших преступление в состоянии алкогольного опьянения и в трезвом состоянии. Впервые выявлена ассоциация полиморфизмов генов серотониновой системы с депрессией, клинико-психологическими характеристиками у осужденных больных алкоголизмом.

**Практическая значимость.** Результаты исследования могут служить теоретической и практической базой для разработки дифференцированных превентивных и реабилитационных мероприятий для осужденных больных алкоголизмом. Полученные данные позволяют сформировать группы риска криминального поведения у больных алкоголизмом. Применение результатов исследования в практическом здравоохранении и в пенитенциарной системе будет способствовать улучшению качества оказания специализированной наркологической помощи. Результаты исследования представлены в методических рекомендациях «Генетическое типирование: перспективы применения в пенитенциарной медицине» и «Методы оценки агрессивного поведения и особенности психологического обследования осужденных в пенитенциарных условиях», пособия для врачей, психологов и социальных работников «Факторы риска делинквентного поведения подростков».

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Для осужденных больных алкоголизмом как в период ремиссии в течение месяца, так и в период длительной ремиссии (более 2 лет в пенитенциарных условиях) характерен комплекс гормональных нарушений, включающий в себя повышение уровней кортизола и тестостерона, сниженное соотношение ДГЭАС/кортизол.

2. У осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная системы, находясь в реципрокных взаимоотношениях, взаимосвязаны с параметрами личностного профиля, типами и уровнями агрессии и депрессии.

3. У осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением полиморфизмы генов серотониновой системы ассоциирова-

ны с параметрами личностного профиля, типами и уровнями агрессии и депрессии.

4. Повышенные уровни кортизола (вследствие гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и воздействия хронического приема алкоголя), тестостерона, дегидроэпиандростерона в сочетании со сниженной активностью серотониновой нейротрансмиссии (в том числе конституциональное, связанное с различиями в экспрессии генов серотониновой системы и функциональное, связанное с воздействием алкоголя и гормональной регуляцией) приводят к проявлению агрессии у больных алкоголизмом.

**Апробация работы.** Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на X конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2008); на 9th World Congress of Biological Psychiatry (Paris, France, 2009); на II региональной конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 2010); на XI Российском конгрессе с международным участием молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2010); на пятой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2011); на III региональной конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 2012). Исследования поддержаны грантами РГНФ № 11-36-00213a1 «Серотониновая система в модуляции агрессивного и депрессивного поведения: разработка новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению психических расстройств» (2011-2013), РГНФ № 11-06-00550a «Роль психологических и нейроэндокринных факторов в формировании агрессивного паттерна поведения в условиях пенитенциарной системы» (2011-2013), РФФИ\_Сибирь № 11-04-98054-р (2011-2012) «Разработка научных основ технологии прогнозирования риска асоциального поведения в регионе Сибири» и государственными контрактами № К-16-НИР/46-8 (2010) «Разработка методов оценки качества оказания специализированной медицинской помощи больным психическими расстройствами на основе применения клинико-иммунофизиологических и биохимических критериев» и «Разработка моделей диагностики, прогноза и оценки эффективности терапии аффективных и аддитивных расстройств на основе иммунофизиологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических подходов» (2011) в рамках подпрограммы «Психические расстройства» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)».

**Внедрение результатов.** Основные результаты диссертационной работы включены в программу обучения врачей-ординаторов и аспирантов ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, в учебные программы студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей-психиатров кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО Сибирского ГМУ Минздравсоцразвития России и внедрены в клиническую практику и используются в клиниках ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 методических рекомендаций, 1 пособие для врачей, психологов и социальных работников.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 15 рисунками. Библиографический указатель включает 204 источников: 25 отечественных и 179 зарубежных авторов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование групп исследования и клиническая верификация диагноза выполнены на базе отделения аддиктивных состояний ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (руководитель – член-корр. РАМН, проф., д.м.н. Н. А. Бохан) и на базе медицинской части ФБУ ИК-43 ГУФСИН России по Кемеровской области. Группу сравнения составили студенты и преподаватели высших учебных заведений, волонтеры.

Клиническая верификация осуществлялась психиатрами-наркологами согласно МКБ-10. Критерии включения в основную группу: наличие установленного диагноза F10.21, F10.22 (психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости), письменное информированное согласие, мужской пол, возраст 20–60 лет, этническая принадлежность к русской популяции; критерии исключения: наличие эндогенных психических расстройств, соматических расстройств в стадии обострения. В группе сравнения критерии включения: письменное информированное согласие, мужской пол, возраст от 20 до 60 лет, этническая принадлежность к русской популяции; критерии исключения: наличие психических расстройств, соматической патологии в стадии обострения. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципам ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному комитетом по Биомедицинской этике ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. Лабораторное исследование проведено на базе лаборатории клеточных и молекулярно-биологических ис-

следований ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (рук. лаб. – д.м.н., проф. С. А. Иванова) и лаборатории нейрогеномики поведения ИЦиГ СО РАН, Новосибирск (рук. лаб. – д.м.н., проф. Н. К. Попова).

Всего обследовано 450 человек. Среди них 136 осужденных мужского пола, отбывающих наказание в исправительной колонии строгого режима № 43 в Кемерове, разделенные на 3 группы в зависимости от предполагаемого типа агрессии: 60 человек, больных алкоголизмом, осужденных за убийство (физическая, прямая агрессия); 27 человек, осужденных за кражи (косвенная, непрямая агрессия), страдающих алкоголизмом; 49 человек, здоровых соматически и психически, осужденных за кражи. В группы сравнения вошли 106 мужчин, больных алкоголизмом, проходивших лечение на базе клиники ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, а также 208 соматически и психически здоровых лиц мужского пола. Часть биологического материала для контрольной группы была предоставлена к. б. н., зав лабораторией этногенетики ИЦиГ СО РАН Л. П. Осиповой.

У всех обследуемых лиц брали кровь из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 утра, натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с активатором свертывания, а также ЭДТА для получения сыворотки и цельной крови

Определение концентрации стероидных, тиреоидных гормонов и серотонина. Иммуноферментный анализ концентраций кортизола, тестостерона и ДГЭА сульфата проводили с помощью наборов «АлкорБио» (Россия), согласно инструкции фирмы-производителя. Определение концентрации ДГЭА проводили с помощью набора фирмы DRG (Германия), серотонина – IBL (Германия) согласно инструкциям фирмы-производителя. Для определения содержания тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона были использованы наборы фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Детекция результатов осуществлялась с помощью приборов «Униплан» (ЗАО Пикон, Россия), и «Eroch» (BioTek, США). Конечные результаты выражали в единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем.

Изучение полиморфизмов генов серотонинового обмена. Выделение геномной ДНК осуществлялось с использованием набора фирмы «Медиген» (Россия) на основе стеклянного сорбента, согласно инструкции производителя.

Аллели полиморфизма 5-HTTLPR определяли по длине ПЦР продуктов, полученных с праймерами 5'-ggcgttgccgctctgaatgc и 5'-gagggactgagctggacaaccac (отжиг 58С, 35 циклов) (Lesch K. P. et al., 1996). Аллели 703G>T и 1019C>G полиморфизмов определяли методом аллельспецифичной ПЦР. Для генотипирования полиморфизма 1019C>G были подобраны праймеры, специфично отжигающиеся с С- или G-аллелями (5'-gaagaccgagtggtctac g/c) и пара внешних праймеров для положительного контроля (5'-

agtcacaggcaatatctctccc и 5'-tgaatgggaaggtgaacagtc). Для генотипирования полиморфизма 703G>T были подобраны праймеры, специфично отжигающиеся с G- или T-аллелями (5'-gctttttctgacttgacatagtc/a), прямой праймер (5'-ctttctcctcaccacataac) и пара внешних праймеров, использованных в качестве внешних праймеров при генотипировании полиморфизма 1019C>G. Амплификацию производили в термоциклере «Бис». Продукты ПЦР визуализировались после проведения электрофореза в 2 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Длина фрагментов определялась с помощью маркера pBluescript/MspI. Для генотипирования по rs2271537 полиморфизму триптофан-пирролазы был использован метод ПЦР в реальном времени с помощью набора фирмы «Applied Biosystems». Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью прибора «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems.

Методы психологического обследования: опросник Басса-Дарки для исследования агрессии, личностный опросник Леонгарда-Шмишека для оценки акцентуаций личности, опросник депрессии Бека.

Методы статистического анализа. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (PXB) с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки связи качественных признаков с исследуемыми генетическими маркерами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при числе степеней свободы, равном 1, и точный тест Фишера при ожидаемом числе наблюдений, хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности менее 5, а также расчет отношения шансов по методу Вулфа. Также статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows. Для проверки на нормальность распределения использован критерий Шапиро-Вилкоксона, для сравнения данных нормального распределения – дисперсионный анализ, критерий Стьюдента, а также критерии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферони для данных, не соответствующих нормальному распределению. Кроме того, для анализа данных были использованы методы многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с последующим множественным сравнением по Фишеру и коррекцией Бонферрони и однофакторного анализа (ANOVA) с последующим множественным сравнением по Фишеру.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Осужденные больные алкоголизмом с противоправным поведением были разделены на группы с предположительно различным преобладающим типом агрессии, лежащим в основе совершенного правонарушения: совершившие убийство (прямая, физическая аг-

рессия), совершившие кражи (косвенная, непрямая агрессия). Данное разделение было сделано в связи с присутствующим в научной литературе мнением, что в основе различных типов агрессии могут лежать различные биологические механизмы. Средний возраст в группе больных алкоголизмом, осужденных за убийство, составил  $40 \pm 1,5$  года, в группе осужденных за кражи –  $30 \pm 0,9$  года. Все они были неоднократно судимы (в группе осужденных за убийство третья судимость была у 36,6 % обследованных, в группе осужденных за кражи – у 46,4 %), первая судимость – в возрасте  $18,3 \pm 0,6$  и  $19,96 \pm 0,3$  года.

Таким образом, все больные алкоголизмом этих групп характеризовались устойчивым противоправным поведением. При этом 81,4 % больных алкоголизмом, осужденных за убийство, совершили преступление в состоянии алкогольного опьянения, в то время как среди осужденных за кражи больных алкоголизмом эта доля составила 39,3 %. Длительность заболевания в группе больных алкоголизмом, осужденных за убийство, в среднем равнялась  $15,1 \pm 0,7$  годам, а в группе осужденных за кражи –  $8,5 \pm 0,6$  года. Для осужденных за кражи в среднем характерна более высокая толерантность (более 1 л водки – 42,9 %, до 1 л водки – 57,1 %), чем для осужденных за убийство (до 0,5 л водки – 25,4 %, до 1 л водки – 71,2 %, более 1 л водки – 3,4 %). Длительность ремиссии составила в группе осужденных за убийство больных алкоголизмом  $3,5 \pm 0,3$  года, в группе осужденных за кражи больных алкоголизмом –  $2,2 \pm 0,2$  года.

Проведенный анализ результатов исследования уровня гормонов, полиморфизмов генов серотонинового обмена, уровня депрессии по опроснику Бека, уровня и типов агрессии по опроснику Басса-Дарки, акцентуаций характера по опроснику Леонгарда-Шмишека не выявил достоверных различий между группами больных алкоголизмом, осужденных за кражи или за убийство. Такой результат может быть объяснен с различных позиций. Многие современные исследователи сходятся на том, что склонность индивида к криминальному поведению может быть обусловлена биологическими факторами, наследственность может детерминировать тот личностный порог, за которым начинается активация специфических нейрогуморальных реакций, связанных с агрессивным поведением (Мойер К. Е., 1981), но вероятность высокоагрессивного деструктивного поведения в форме гомицида определяется в относительно большей мере личностными, социально-сформированными predispositionами индивида, «детабуированием зла» (Леонтьев Д. А., 1996). S. A. Mednick, W. F. Jr. Gabrielli, B. Hutchings (1983, 1987), K. T. Van Dusen, S. A. Mednick, W. F. Jr. Gabrielli, B. Hutchings (1983) в исследовании приемных детей показали, что биологическими наследуемыми факторами определяется не склонность к агрессии, а какая-то харак-

терная черта (например, импульсивность), увеличивающая возможность проявления агрессии (Barratt E., Patton J. H., 1983; Mednick S. A. et al., 1987), характер же совершенного преступления зависит от нормозитических установок, личностных качеств, сформировавшихся в условиях криминальной среды.

Сама по себе методика исследования агрессии по Бассу-Дарки отражает состояние, характерное для личности в целом, но и в контексте окружающей ситуации. Преступники, среди которых проводилось исследование, находятся длительное время в специфических условиях изоляции (год и более пребывания в местах изоляции с административными и уголовными санкциями за проявления агрессии, субкультуральными запретами преступного мира на проявление агрессии), что корректирует агрессивное поведение. Таким образом, непосредственное «измерение» присущего данному конкретному индивиду уровня агрессии не представляется возможным в виду размытости самого этого понятия, зависимости ее проявлений от условий внешней среды. Поэтому исследование дополнено изучением акцентуаций характера по методу Леонгарда-Шмишека, которые являются более устойчивыми личностными образованиями, в меньшей мере подверженными воздействию настроения, текущей ситуации. Некоторые же акцентуации изначально предполагают наличие агрессивности в поведении (возбудимая, застревающая, циклотимическая), таковые сочетания отмечались у осужденных больных в сравнении со здоровыми индивидами (возбудимость – 12,7±0,7 и 10,6±1,2 балла, застревание – 13,8±0,5 и 12,1±0,9 балла, циклотимность – 13,7±0,6 и 9,4±1,1 балла;  $p<0,001$ ).

Большая часть насильственных преступлений – это одномоментный акт, совершаемый часто в состоянии алкогольного опьянения, которое невозможно в условиях пенитенциарной системы. Алкогольное опьянение служит триггером, который, с одной стороны, снимает морально-этические табу, а с другой – способствует проявлению агрессивности как психоактивное вещество. С практической точки зрения не представляется возможным оценить концентрации биомаркеров непосредственно перед или в момент совершения преступления, поэтому можно оценить только их базальные уровни у больных алкоголизмом, совершивших преступления в состоянии алкогольного опьянения, по сравнению с совершившими преступления в трезвом состоянии.

Результаты данного исследования свидетельствуют, что больные алкоголизмом, совершившие убийство в состоянии алкогольного опьянения, имели более высокий уровень кортизола – 880,6 (764,2—1053,7) нмоль/л и 764,3 (654,3—833,5) нмоль/л ( $p=0,03$ ) и более низкий уровень тиреотропного гормона – 2,3 (1,6—3,7) мМЕ/л и 3,6 (2,7—5,5) мМЕ/л ( $p=0,02$ ). У больных алкоголизмом, совершивших кражи,

таких отличий выявлено не было, а в группе психически здоровых, осужденных за кражи, наблюдается повышение уровня кортизола – 1032,3 (825,6—1178,7) нмоль/л и 649,8 (440,5—1007,9) нмоль/л ( $p=0,006$ ) и ДГЭА – 18,5 (14,5—22,3) нг/мл и 10,95 (8,97—15,99) нг/мл ( $p=0,002$ ) у совершивших преступление в состоянии алкогольного опьянения по сравнению с совершившими кражу в трезвом состоянии. Возможно, гормональные различия в этих группах отражают различия в эмоциональной оценке психодезадаптивной ситуации – пребывание в пенитенциарных условиях.

Выявлен комплекс гормональных изменений, характерных для больных алкоголизмом обеих групп (табл. 1, средние значения уровней тестостерона, ДГЭА и ДГЭАС, имеющих возрастную динамику, представлены для обследуемых в возрасте 25—45 лет, сравнение в других возрастных группах показало те же результаты).

Т а б л и ц а 1

**Уровни серотонина, стероидов и нейростероидов у исследуемых М(25 %Q-75 %Q)**

Показатель	Группа			p	
	Осужденные с алкоголизмом (n=87)	Больные алкоголизмом (n=43)	Психически и соматически здоровые (n=41)	Тест Крускала-Уоллиса	Тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони
Т3 общий, нмоль/л	2,3 (2—2,5)	2,997 (2,8—3,3)	2,8 (2,54—3,5)	0,0000*	$p_{1-2}=0,000000*$ $p_{1-3}=0,00000*$ $p_{2-3}=0,94$
Т4 общий, нмоль/л	106,8 (93,2—127,4)	125,2 (106,5—137,75)	125,5 (97,9—137,7)	0,165	
ТТГ, мМЕ/л	3,1(1,9—4)	2,8(1,86—3,3)	2,9(1,4—4,1)	0,138	
Кортизол, нмоль/л	833,5 (692,3—988,1)	656,5 (513,5—788,9)	493,1 (391,7—591,5)	0,0000*	$p_{1-2}=0,000005*$ $p_{1-3}=0,00000*$ $p_{2-3}=0,006*$
Серотонин, нг/мл	240,5 (178,8—301,7)	97 (68,2—128)	195,2 (156,9—275,7)	0,0000*	$p_{1-2}=0,000000*$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{2-3}=0,00000*$
Тестостерон, нмоль/л	25,1 (21,9—31,9)	24,4 (19,3—26,2)	17,8(10,2—21,7)	0,003*	$p_{1-2}=0,036*$ $p_{1-3}=0,03*$ $p_{2-3}=0,851$
ДГЭА, нг/мл	12,98 (10,3—24,7)	12,08 (4,3—15,99)	8,895 (8,4—10,32)	0,004*	$p_{1-2}=0,086$ $p_{1-3}=0,006*$ $p_{2-3}=0,771$
ДГЭАС, Мкг/мл	2,16 (1,6—3,3)	2,33 (1,6—3,2)	2,04 (1,7—2,4)	0,857	

Примечание.  $p_{1-3}$  – Достоверность различий при попарном сравнении групп по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферони;  $p$  – достоверность различий между 3 исследуемыми группами по критерию Крускала-Уоллиса.

По сравнению с группой психически и соматически здоровых лиц у больных алкоголизмом значительно повышены уровни кортизола

и тестостерона. Такой результат в значительной мере согласуется с данными литературы, особенно если принять во внимание, что на момент исследования больные алкоголизмом, входившие в данную группу, не принимали алкоголь в течение месяца. Нами показано, что для больных алкоголизмом характерны гиперкортицизм и повышение уровня тестостерона. Повышение значений кортизола может быть следствием описываемого некоторыми авторами псевдогиперкортицизма, характерного для алкоголизма (Waltman C. et al., 2001). Эти данные косвенно подтверждают гипотезу о возможной гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц, предрасположенных к алкоголизму, которая может нормализоваться приемом алкоголя и таким образом способствует развитию заболевания (Spring K. et al., 2004). В то же время повышение кортизола у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением по сравнению с больными алкоголизмом без противоправного поведения может свидетельствовать об участии кортизола в механизмах криминальной агрессии, однако не исключено также действие фактора социальной изоляции.

Участие кортизола в агрессии может быть связано не только с его возможным непосредственным действием на структуры головного мозга, но и с воздействием кортизола на серотониновую систему. По данным ряда авторов (Кочетков Я. А., 2004; Максимова Н. М., Узбеки М. Г., 2007), уменьшение содержания биогенных аминов в головном мозге коррелирует с гиперпродукцией кортикостероидов. В конечном итоге все эти нарушения ведут к возникновению порочного круга – дефицит серотонина усиливает секрецию кортизола. Повышенный уровень гормона, с одной стороны, активирует моноаминоксидазу, которая интенсивно дезаминирует серотонин; с другой стороны, под влиянием высоких концентраций кортизола нарушаются пути биосинтеза серотонина, что еще больше усугубляет его дефицит (Максимова Н. М., Узбеки М. Г., 2007). Снижение уровня серотонина действительно наблюдается у больных алкоголизмом в нашем исследовании, подтверждая данные литературы.

У осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением уровень серотонина имеет тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Есть данные, что повышенный уровень серотонина в головном мозге связан у больных алкоголизмом с тягой к алкоголю, гневом, тревожностью (Krystal J. H. et al., 1994). Также у больных алкоголизмом в более позднем периоде воздержания от приема этанола обнаружено повышение уровня триптофана – предшественника серотонина в сыворотке крови (Farren C. K. et al., 1996). Таким образом, такое повышение уровня серотонина в группе осужденных больных алкоголизмом по сравнению с группой больных алкоголизмом без противоправного поведения и кон-

трольной группой может быть связано с более длительным периодом воздержания и действием пенитенциарного стресса, способствующего проявлению тревожности.

Интересны полученные нами результаты по исследованию тиреоидных гормонов у больных алкоголизмом в свете противоречивости литературных данных по этому вопросу. Полученные данные свидетельствуют, что у больных алкоголизмом без противоправного поведения после месяца воздержания от этанола уровень тиреоидных гормонов не отличается от такового в группе здоровых лиц. Однако у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением наблюдается сниженный уровень ТЗ. Это может быть отражением депрессивной симптоматики, характерной для заключенных, связанных с переживаниями чувства вины, нахождения в пенитенциарных условиях. Есть также данные, что субклинический гипотиреоз связан с агрессивным поведением (Holtmann M. et al., 2010). Отсутствие изменений ТТГ в данном случае может быть связано со снижением концентрации ТТГ при повышенном кортизоле вследствие угнетения секреторной функции гипофиза. Однако это может также быть следствием эутиреоидного патологического синдрома, характерного для части больных алкоголизмом.

Согласно литературным источникам, злоупотребление алкоголем ведет к снижению уровня тестостерона, уровень которого значительно повышается уже после 3 недель воздержания от приема алкоголя. Полученные результаты соответствуют данным литературы. Кроме того, было показано повышение уровня ДГЭА у больных алкоголизмом при нормальном уровне ДГЭАС. По литературным источникам, дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон сульфат могут синтезироваться половыми железами, корой надпочечников и клетками головного мозга (Soma K. K. et al., 2008). ДГЭА, в отличие от ДГЭАС, может проникать через гематоэнцефалический барьер, в дальнейшем метаболизироваться в головном мозге (Гончаров Н. П. и др., 2005) и влиять на психические процессы. Повышение ДГЭА может быть также связано с повышением тестостерона, так как ДГЭА является предшественником половых гормонов. ДГЭАС известен, прежде всего, своими антиглюкокортикоидными эффектами. Уровень ДГЭАС у больных алкоголизмом как с противоправным поведением, так и без, остается нормальным при повышенном уровне кортизола. Таким образом, по сравнению со здоровыми лицами у больных алкоголизмом снижается соотношение кортизол/ДГЭАС ( $7,8 \pm 0,6$  – у осужденных больных алкоголизмом,  $8,6 \pm 0,9$  – у больных алкоголизмом,  $14,1 \pm 2,5$  – в группе контроля;  $p=0,0000$ ). Соотношение ДГЭАС/кортизол характеризует анаболическо-катаболический баланс, связано с устойчивостью организма к различным нарушениям (Гончаров Н. П. и др., 2005; Иванова С. А.

и др., 2007), имеет снижение у больных депрессивными расстройствами (Кочетков Я. А., 2004; Горобец Л. Н., 2007). Такое снижение соотношения ДГЭАС/кортизол, при повышенном уровне ДГЭА, у осужденных больных алкоголизмом может быть отражением дисбаланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и оказывать соответствующий эффект на настроение и поведение обследуемых.

Осужденные больные алкоголизмом находились в состоянии вынужденной ремиссии от 1 года и более. У представителей данной группы повышены значения кортизола, тестостерона и серотонина и понижен уровень ТЗ по сравнению с группой больных алкоголизмом без противоправного поведения и с контролем, повышен уровень ДГЭА по сравнению с контролем (табл. 1). При этом у осужденных больных алкоголизмом уровень тестостерона слабо коррелировал со временем, проведенным в условиях пенитенциарной системы (0,265;  $p=0,001$ ) и, как следствие, с длительностью вынужденной ремиссии (0,24;  $p=0,002$ ), длительность заболевания отрицательно коррелировала с уровнями ДГЭА (-0,219;  $p=0,004$ ) и ДГЭАС (-0,185;  $p=0,013$ ), положительно – с уровнем Т4 (0,235;  $p=0,002$ ). Т4 также коррелировал положительно с временем, проведенным в условиях пенитенциарной системы (0,156;  $p=0,046$ ). Учитывая длительность ремиссии, найденные изменения гормонального фона трудно объяснить непосредственно последствиями хронического приема алкоголя. Скорее, можно предположить воздействие пенитенциарного стресса, длительного пребывания в мужском коллективе со строгой иерархической системой взаимоотношений, вызывающего повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной систем, которое, в свою очередь, вызывают снижение уровня тиреоидных гормонов. Полученные данные подтверждают, что уровни ТЗ и Т4 отрицательно коррелируют с уровнями ДГЭА и ДГЭАС: «ДГЭАС – ТЗ» ( $r=-0,83$ ;  $p=0,003$ ), «ДГЭАС – Т4» ( $r=-0,88$ ;  $p=0,003$ ), «ДГЭА – ТЗ» ( $r=-0,268$   $p<0,0001$ ), «ДГЭА – Т4» ( $r=-0,281$ ,  $p<0,0001$ ).

Таким образом, из полученных результатов следует, что с течением времени у больных алкоголизмом увеличивается длительность ремиссии (ослабевают эффекты хронического приема алкоголя) и одновременно нарастает действие пенитенциарного стресса, при этом повышаются уровни тестостерона и Т4 и снижаются уровни ДГЭА и ДГЭАС. Нельзя исключать и того, что данные изменения могут отражать норму реагирования на стрессовую ситуацию, характерную для осужденных больных алкоголизмом, которая способствует проявлению определенных типов поведения. Действительно, кортизол, ДГЭА и тиреоидные гормоны могут проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая непосредственное воздейст-

вие на работу головного мозга и вызывая поведенческие эффекты. В этом контексте интересны полученные данные о связи уровней гормонов с психометрическими показателями у осужденных больных алкоголизмом. Для осужденных больных алкоголизмом, совершивших кражи, имеющих высокий индекс агрессивности по опроснику Басса-Дарки, характерен более высокий уровень ТТГ – 3,8 (3,2—4,7) мМЕ/л и 2,9 (1,4—3,3) мМЕ/л ( $p=0,039$ ) по сравнению с больными алкоголизмом, совершившими кражи, но с более низким уровнем индекса агрессивности ( $\leq 17$ ). «Гипертимность» коррелировала с уровнем серотонина (0,168;  $p=0,049$ ), «обида» – с уровнем ТЗ (0,281;  $p=0,001$ ), «вербальная агрессия» отрицательно коррелировала с уровнем ТЗ (-0,183;  $p=0,036$ ), «вина» – отрицательно с уровнем ДГЭА (-0,177;  $p=0,046$ ). В пользу связи наблюдаемых гормональных показателей с противоправным поведением косвенно может свидетельствовать следующий факт: выявленный по опроснику Бека уровень депрессии у больных алкоголизмом с противоправным поведением и у больных алкоголизмом без противоправного поведения превышает таковой в контрольной группе ( $p<0,001$ ), однако достоверно не отличается друг от друга ( $16,5\pm 0,7$ ,  $15,2\pm 1,3$  и  $9,7\pm 1,5$  балла). Известно, что длительный стресс, в частности пенитенциарный, приводит к развитию депрессии (Оленко Е. С., 2008), но уровень ее в группе больных алкоголизмом сопоставим с таковым в группе больных алкоголизмом без противоправного поведения, в то время как уровни исследуемых гормонов различаются значительно (табл. 1), при этом не было найдено корреляции уровней исследуемых гормонов с депрессией в этих группах.

Т а б л и ц а 2  
**Распределение частот встречаемости полиморфных вариантов генов серотониновой системы (%) в исследуемых группах**

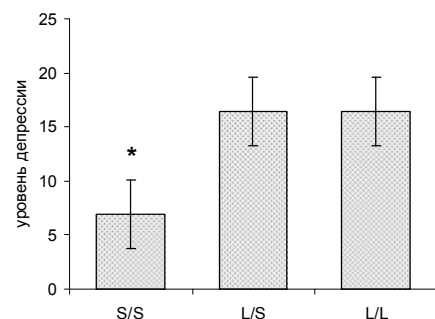
Название полиморфизма	Генотип	Осужденные больные алкоголизмом с противоправным поведением (n=87)	Психически и соматически здоровые волонтеры (n=126)	Соответствие распределению Харди-Вайнберга ( $\chi^2$ , p)	$\chi^2$ (F), p по сравнению с контролем
5-HTTLPR в гене SLC6A4.	L/L	42,53	26,8	$\chi^2_1=0,54$ ; $p=0,49$	$\chi^2=1,08$ $p=0,3$
	L/S	42,53	51,8	$\chi^2_2=0,47$ ; $p=0,99$	
	S/S	14,94	21,4		
STin2 в гене SLC6A4	10/10	20	23,5	$\chi^2_1=1,34$ ; $p=0,26$	$\chi^2=1,6$ $p=0,467$
	12/10	42,4	48,1	$\chi^2_2=0,09$ ; $p=0,82$	
	12/12	37,6	28,3		
-1019C>G в гене HTR1A	C/C	21,7	19,8	$\chi^2_1=0,23$ ; $p=0,8$	$\chi^2=0,116$ $p=0,964$
	C/G	51,8	52,4	$\chi^2_2=0,37$ ; $p=0,6$	
	G/G	26,5	27,8		
-703G>T в гене TPH2	T/T	59,8	62,5	$\chi^2_1=0,52$ ; $p=0,74$	F=0,33 $p=0,889$
	G/T	36,8	33,3	$\chi^2_2=0,51$ ; $p=0,94$	
	G/G	3,4	4,2		



rs2271537 в гене <i>TDO2</i>	A/A	32,9	79	$\chi^2_1=2,52$ ; $p=0,12$ $\chi^2_2=1,2$ ; $p=0,27$	$\chi^2=0,767$ $p=0,681$
	A/C	41,2	43,9		
	C/C	25,9	29,3		

Как показано в таблице 2, по итогам анализа результатов генотипирования по полиморфным локусам генов серотониновой системы были получены частоты встречаемости генотипов. Частоты встречаемости генотипов по изучаемым полиморфизмам в группе больных алкоголизмом соответствовали равновесию Харди-Вайнберга, достоверно не отличались от таковых в контроле.

В отношении отсутствия различий в частотах встречаемости исследуемых полиморфизмов между группами осужденных больных алкоголизмом и контролем можно сделать несколько предположений. Возможно, данные полиморфизмы оказывают влияние на проявление криминальной агрессии, но их вклад незначителен и маскируется эффектом других генов, также влияющих на агрессивное поведение. Кроме того, данное исследование ограничено малым объемом выборок. Хотя исследование генетических маркеров также не выявило ассоциации непосредственно с противоправным поведением, однако обнаружена взаимосвязь их с психометрическими характеристиками. Было показано, что среди осужденных больных алкоголизмом носители генотипа S/S по 5-HTTLPR полиморфизму гена транспортера серотонина характеризуются значительно более низким уровнем депрессии по сравнению с носителями генотипов L/L и L/S ( $p<0,001$ ,  $U=38500$  и  $p=0,006$ ,  $U=50000$ ) (рис. 1).



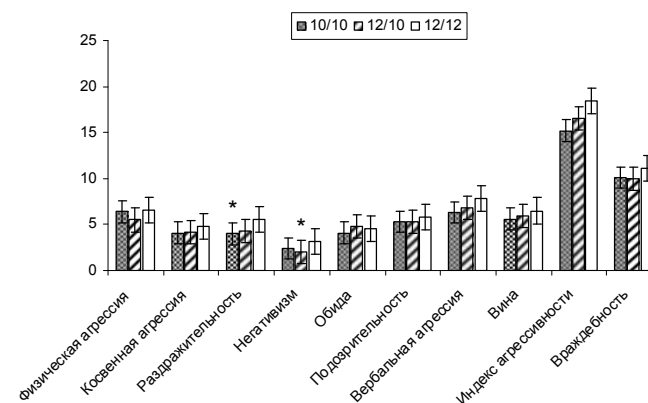
**Рис. 1. Выраженность депрессии по опроснику Бека у осужденных больных алкоголизмом с генотипами S/S, L/L и S/L полиморфизма 5-HTTLPR в гене SLC6A4**

Полученный результат соответствует литературным данным и имеет биологическое объяснение. S аллель снижает силу промотора и, как следствие, уровень экспрессии транспортера в головном мозге, действуя, по сути, как антидепрессант – селективный ингиби-

тор захвата серотонина, что может приводить к нарушению передачи сигнала в 5-HT синапсе у людей с генотипами S/S и S/L по сравнению с носителями генотипа L/L (Lesch K. P. et al., 1996).

Можно ожидать, что это отразится на выраженности регулируемых 5-HT форм поведения. Имеющиеся в литературе данные об ассоциации S аллеля с выраженностью агрессии человека довольно противоречивы (Craig I.W., Halton K.E., 2009). Показано увеличение доли S аллеля в выборке китайских преступников мужского пола, совершивших особо жестокие преступления по сравнению с контролем (Liao D.L. et al., 2004). Выявлено увеличение выраженности косвенной агрессии у молодых спортсменок с генотипом S/S по сравнению с лицами с генотипом L/L (Sysoeva O.V. et al., 2010). У мужчин-атлетов наибольший индекс агрессии был отмечен у носителей L/L генотипа (Сысоева О.В. и др., 2010). В нашем исследовании связи этого полиморфизма с агрессией у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением выявлено не было.

Другой полиморфизм *STin2* в гене переносчика серотонина оказался связан с психометрическими характеристиками по опроснику Басса-Дарки.



**Рис. 2. Выраженность типов агрессии по опроснику Басса-Дарки у осужденных больных алкоголизмом с генотипами 10/10, 12/12 и 12/10 полиморфизма *STin2* в гене SLC6A4 (\* –  $p<0,05$  по сравнению с 12/12)**

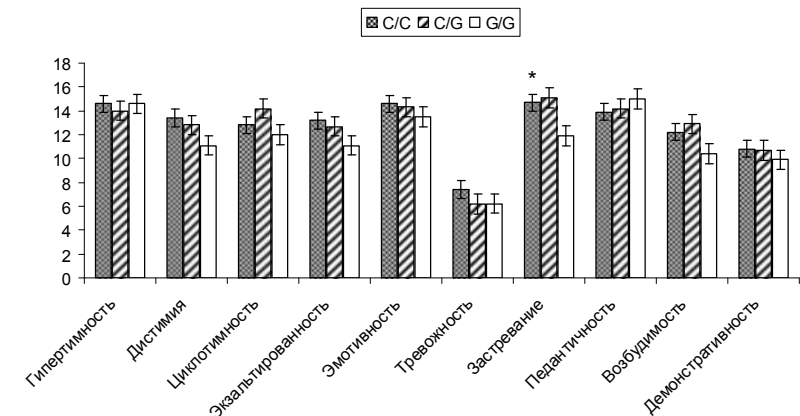
У носителей генотипа 12/12 наиболее высокий средний балл по шкале «раздражительность» ( $F=6,9$ ;  $p=0,036$  по сравнению с гетерозиготами,  $F=5,4$ ;  $p=0,024$  по сравнению с гомозиготами 10/10), гетерозиготы 12/10 характеризуются более низким уровнем «негативизма» ( $F=12,6$ ;  $p=0,003$ ) (рис. 2). Шкала «раздражительность» отражает готовность к проявлению негативных чувств при малейшем воз-

буждении (вспыльчивость, грубость), «негативизм» – склонность к оппозиционной манере в поведении от пассивного сопротивления до активной борьбы против установившихся обычаев и законов (Дерманова И. Б., 2002). Предполагается, что аллель 12 обладает энхансерными свойствами, значительно усиливая экспрессию транспортера, следовательно, у гомозигот 12/12 уровень серотонина в синапсе будет снижаться быстрее, чем у носителей аллеля 10. Согласно проведенным ранее исследованиям, больные алкоголизмом, гомозиготы 12/12, хуже отвечали на терапию (Florez G., 2008).

ТПГ2 – ключевой фермент синтеза 5-НТ в головном мозге. Необратимый ингибитор ТПГ2, п-хлорфенилаланин (Mehta M. A. et al., 2005; Dailly E. et al., 2006; Kornum B. R. et al., 2006) или нокаут гена *Tph2* (Gutknecht L. et al., 2008; Savelieva K. V. et al., 2008; Alenina N. et al., 2009) вызывают снижение уровня медиатора в мозге. Поэтому можно ожидать, что мутации, снижающие экспрессию гена *Tph2* или функциональную активность фермента, будут существенным образом изменять регулируемое серотонином поведение. Мутации -703G>T и -473T>A расположены в регуляторной области и 90A>G в 5'-нетранслируемой областях гена *TPH2* человека (Scheuch K. et al., 2007). Первые две мутации локализованы в сайте связывания транскрипционного фактора *POU3F2* (Scheuch K. et al., 2007), а третья – в сайте связывания силенсера *REST/NRSF* (Patel P. D. et al., 2007). Показана ассоциация гаплотипов TTA (Chen G. L. et al., 2008), TAG и GAA (Scheuch K. et al., 2007) со сниженной экспрессией гена *TPH2* in vitro. Более редкий аллель -703T был ассоциирован с усилением реактивности миндалины на эмоциональные стимулы (Canli T. et al., 2005, 2008; Herrmann M. J. et al., 2007). Носители T/T генотипов демонстрируют больше ошибок (Reuter M. et al., 2007). Другие авторы показывают сцепление T аллеля с нарушениями внимания и концентрации (Walitza S. et al., 2005). В данном исследовании не было выявлено достоверной ассоциации полиморфизма -703G>T с тревожностью, агрессивностью или депрессивностью у преступников. Возможно, что сайт -703G>T без взаимодействия с сайтами 473T>A и 90A>G, которые не исследовались в данной работы ввиду чрезвычайной редкости мутаций в них, не способен изменять экспрессию гена *TPH2*.

Пресинаптические рецепторы 5-НТ1А играют ключевую роль в ауторегуляции функциональной активности 5-НТ нейронов по принципу обратной связи. Активация этих рецепторов 5-НТ или его агонистами снижает спайковую активность 5-НТ нейронов и секрецию медиатора (Albert P.R., Lemonde S., 2004; Albert P.R. et al., 2011). Аллель G полиморфизма -1019C>G в регуляторном районе гена *HTR1A* человека подавляет связывание силенсера *DEAF-1/NUDR* с промотором гена рецептора и нарушает нормальную ре-

гуляцию экспрессии гена (Lemonde S. et al., 2003; Huang Y. et al., 2004; Albert P.R., Lemonde S., 2004; Czesak M. et al., 2006; Le Francois B. et al., 2008; Albert P.R. et al., 2011). Имеются данные об увеличении концентрации G аллеля у больных, страдающих шизофренией, лекарственной зависимостью или приступами панического страха (Huang Y. et al., 2004). Отмечена положительная ассоциация G аллеля с невротизмом, тревожностью, риском депрессии и суицида (Lemonde S. et al., 2003; Le Francois B. et al., 2008). Нами была выявлена ассоциация данного аллеля с количеством баллов по шкале «застывание» по Леонгарду-Шмишеку у осужденных больных алкоголизмом. Носители CC генотипа имели более высокие значения баллов по этой шкале по сравнению с носителями генотипа GG ( $F=6,5$ ;  $p=0,045$ ) (рис. 3).

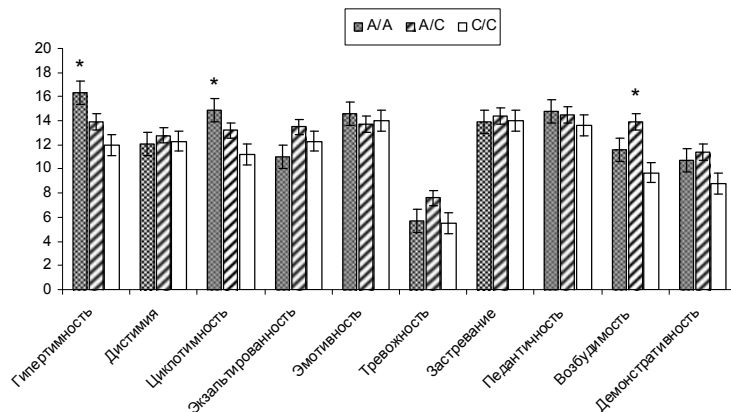


**Рис. 3. Выраженность акцентуаций характера по опроснику Леонгарда-Шмишека у осужденных больных алкоголизмом с генотипами C/C, G/G и C/G полиморфизма -1019C>G в гене *HTR1A* \* $p<0,05$  по сравнению с G/G**

Данная шкала отражает склонность к чрезмерной стойкости аффектов и в то же самое время – их спонтанность, что и приводит к неустойчивому поведению, определяемому то одним, то другим «застыванием» (Ракович Н. К., 2002), и связана с агрессивностью.

Интересны результаты анализа связи полиморфизма rs2271537 в гене *TDO2* с акцентуациями характера по Леонгарду-Шмишеку. Так, гомозиготы A/A по сравнению с гомозиготами C/C имеют более высокие уровни гипертизмности ( $F=6,66$ ;  $p=0,042$ ), циклотимности ( $F=10,7$ ;  $p=0,007$ ), для гетерозигот по сравнению с гомозиготами C/C характерна большая выраженность возбудимости ( $F=9,99$ ;  $p=0,009$ ) (рис. 4).

Триптофан-2,3-диоксигеназа – ключевой фермент метаболизма триптофана, предшественника серотонина. Этот фермент расщепляет триптофан, уводя его метаболизм на киноурениновый путь, снижая его доступность для синтеза серотонина. Полиморфизм rs2271537 расположен в интроне 4 гена TDO2, функциональное значение его не изучено. Показано, что другие 2 полиморфизма, 666G>T и 663G>A, расположенные в интроне 6 гена TDO2 находятся в сайте связывания с транскрипционным фактором YY-1 и могут, таким образом, влиять на экспрессию данного гена (Vasiliev G. V. et al., 1999). У больных биполярным расстройством было показано увеличение экспрессии TDO2 в передней части поясной извилины головного мозга (Miller C. L. et al., 2006). При изучении rs2271537 полиморфизма у больных шизофренией в комплексе с полиморфизмами еще в 5 генах показано, что гаплотип TDO2[CC] + MC5R [G, любой] + MCH2 [GC] характеризуется наибольшим отношением шансов (Miller C. L. et al., 2009). В исследовании R. Nabi et al. (2004) показана ассоциация полиморфизмов гена TDO2 с аутизмом. Учитывая, что шкала «возбудимость» отражает склонность к импульсивности, ослаблению контроля над влечениями и побуждениями (Ракович Н. К., 2002), возможно, что данный полиморфизм оказывает влияние на регулируемые серотонином поведенческие реакции (например, импульсивность).

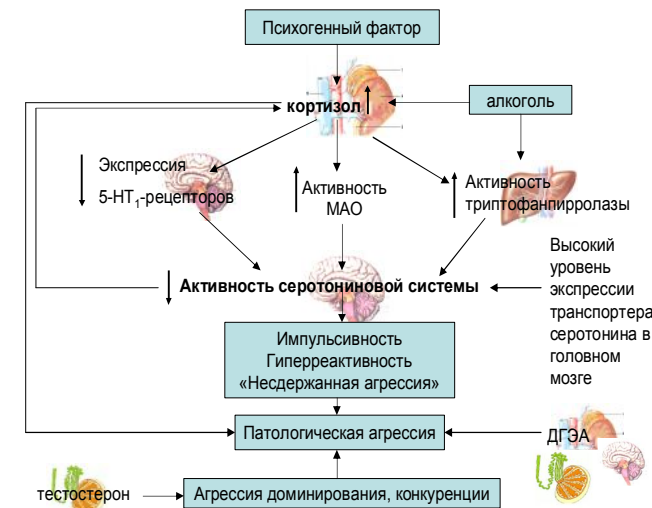


**Рис. 4. Выраженность акцентуаций характера по опроснику Леонгарда-Шмишека у осужденных больных алкоголизмом с генотипами A/A, C/C и A/C полиморфизма rs2271537 в гене TDO2 (– \* $p < 0,05$  по сравнению с C/C)**

Изученные нами генетические и молекулярно-биологические маркеры, имеющие значение в патогенезе алкоголизма, могут быть полезны в контексте создания математических моделей для прогно-

зирования риска рецидива заболевания во время ремиссии, оценки эффективности проводимой терапии, прогноза риска противоправного поведения у больных алкоголизмом.

На основе полученных результатов и с привлечением литературных данных (Chalmers D. T. et al., 1993; Badawy A. A.-B., 1998; Birger M. et al., 2003; Brown T. G. et al., 2005; Максимова Н. М., 2007) по проблеме криминального поведения при алкоголизме сформулирована гипотетическая схема участия стероидных гормонов и серотониновой системы в формировании аддиктивного и агрессивного поведения (рис. 5).



**Рис. 5. Гипотетическая схема участия стероидных гормонов и серотониновой системы в формировании аддиктивного и агрессивного поведения (по результатам собственного исследования и данным литературы)**

По результатам собственных исследований и данным упоминавшейся выше литературы, при хроническом алкоголизме развивается комплекс гормональных нарушений, включающий повышение уровня кортизола, тестостерона и ДГЭА. Повышение значений тестостерона и ДГЭА связано с агрессией доминирования, конкуренции, проявления которой могут сознательно подавляться. Прием алкоголя ведет к снижению уровня серотонина в головном мозге через активацию печеночной триптофан-пирролазы и выброс кортизола, а снижение активности серотониновой системы связывают с потерей «контроля над импульсом», гиперреактивностью. Сочетание этих факторов теоретически может приводить к возникновению

алкогольиндуцированной агрессии и криминального поведения у больных алкоголизмом.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексное клинико-биологическое обследование осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением, отбывающих наказание в условиях пенитенциарной системы, и больных алкоголизмом без противоправного поведения позволило выявить комплекс общих и отличительных особенностей гормонального фона.

1.1. Для больных алкоголизмом как с противоправным поведением, так и без него характерна гиперсекреция кортизола и тестостерона, пониженное соотношение ДГЭАС/кортизол.

1.2. Осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением отличают от больных алкоголизмом без противоправного поведения и группы контроля повышенные концентрации кортизола и тестостерона, пониженный уровень трийодтиронина и повышенные концентрации серотонина и дегидроэпиандростерона в сыворотке крови.

1.3. У больных алкоголизмом с противоправным поведением длительность заболевания отрицательно коррелирует с уровнем дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата и положительно – с уровнем тироксина.

1.4. У осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением уровни тестостерона и тироксина коррелируют с длительностью периода, проведенного в пенитенциарной системе к моменту исследования.

2. Клинико-психологические характеристики у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением, выявляемые с помощью опросников Леонгарда-Шмишека и Басса-Дарки коррелировали с концентрациями исследуемых гормонов («гипертимность» положительно коррелировала с уровнем серотонина, «вербальная агрессия» отрицательно коррелировала с уровнем трийодтиронина)

3. Выявлены отличия в уровне исследуемых гормонов больных алкоголизмом с противоправным поведением в зависимости от нахождения в состоянии алкогольного опьянения в момент совершения преступления, а также от индекса агрессивности, определенного по опроснику Басса-Дарки

3.1. Больные алкоголизмом, совершившие убийство в состоянии алкогольного опьянения, отличались от лиц, совершивших убийство в трезвом состоянии, низким уровнем ТТГ и высоким уровнем кортизола, в то время как больные алкоголизмом, совершившие кражи

в состоянии алкогольного опьянения не отличались по уровню гормонов от лиц, совершивших кражи в трезвом состоянии.

3.2. Для психически здоровых осужденных за кражи, совершенные в состоянии алкогольного опьянения, по сравнению с психически здоровыми осужденными за кражи, совершенными в трезвом состоянии, характерны высокие уровни кортизола и ДГЭА.

3.3. Для больных алкоголизмом, осужденных за кражи, имеющих высокий индекс агрессивности по опроснику Басса-Дарки, характерен высокий уровень ТТГ по сравнению с осужденными за кражи больными алкоголизмом с низким индексом агрессивности.

4. Частоты встречаемости полиморфных локусов генов серотонинового обмена у больных алкоголизмом с противоправным поведением и без такового соответствовали среднепопуляционным и частотам в контроле.

5. Показана ассоциация полиморфизмов генов серотониновой системы с психометрическими характеристиками.

5.1. Осужденные больные алкоголизмом с противоправным поведением, носители S/S генотипа *5HTTLPR* полиморфизма гена транспортера серотонина, характеризовались низким уровнем депрессии по опроснику Бека по сравнению с носителями генотипа L/L.

5.2. У осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением генотип 12/12 в локусе *STin2* гена транспортера серотонина ассоциирован с высоким уровнем баллов по шкалам «раздражительность» и «негативизм» опросника Басса-Дарки по сравнению с гомозиготами по аллелю 10 и гетерозиготами.

5.3. Для осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением, носителей генотипа A/C полиморфизма rs2271537 в гене триптофан-2,3-диоксигеназы 2, по сравнению с носителями генотипа C/C характерны высокие значения баллов по шкале «возбудимость» опросника Леонгарда-Шмишека; гомозиготы A/A по сравнению с гомозиготами C/C имеют более высокие уровни баллов по шкалам «гипертимность» и «циклотимность».

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Стояк В. А., Иванова С. А. Нейромедиаторные системы в регуляции агрессивного поведения (обзор литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2010. – № 3 (60). – С. 70—76.
2. Стояк В. А., Жернова Е. В., Бохан Н. А., Иванова С. А. Кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат и их соотношение у больных алкоголизмом // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 4 (61). – С. 88—91.
3. Иванова С. А., Шмиголь М. В., Сандый-оол А. В., Левчук Л. А., Гаврилова В. А., Белокрылова М. Ф. Полиморфизм генов серотонинэргической системы у детей и подростков тывинской популяции с расстройствами поведения // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2011. – № 1. – С. 42—45.
4. Гаврилова В. А., Иванова С. А., Гусев С. И., Трофимова М. В., Бохан Н. А. Нейростероиды ДГЭА и ДГЭАС у лиц с расстройством личности, осужденных за тяжкие насильственные преступления // БЭБиМ. – 2012. – Т. 154, № 7. – С. 100—103.
5. Гаврилова В. А., Аболонин А. Ф., Иванова С. А., Бохан Н. А. Тиреоидные гормоны и психологические особенности подростков с девиантным поведением // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11, ч. 3. – С. 495—498.
6. Иванова С. А., Гаврилова В. А., Бохан Н. А. Генетическое тестирование: перспективы применения в пенитенциарной медицине : методические рекомендации. – Томск, 2011. – 20 с.
7. Бохан Н. А., Аболонин А. Ф., Иванова С. А., Гаврилова В. А. Факторы риска делинквентного поведения подростков : пособие для врачей и специалистов. – Томск, 2011. – 23 с.
8. Бохан Н. А., Гусев С. И., Гаврилова В. А., Иванова С. А., Трифионов О. И., Трофимова М. В. Методы оценки факторов риска агрессивного поведения : методические рекомендации. – Томск, 2011. – 25 с.
9. Гаврилова В. А., Иванова С. А. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон сульфат у больных алкоголизмом в условиях пенитенциарной системы // Молекулярная медицина и биобезопасность : сборник материалов VII научно-практической конференции с международным участием. – М., 2010. – С. 184—185.
10. Стояк В. А., Гусев С. И., Куликов А. В., Бохан Н. А., Иванова С. А. 5HTTLPR полиморфизм гена транспортера серотонина и G-703T полиморфизм гена триптофангидроксилазы-2 у больных алкоголизмом с антисоциальным поведением // Наркология-2010 : материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России. – М., 2010. – С. 142—143.
11. Стояк В. А. Полиморфизм генов серотонинового обмена у больных алкоголизмом с антисоциальным поведением // Современные проблемы психических расстройств. – Томск, 2010. – С. 102—103.
12. Стояк В. А., Гусев С. И., Бохан Н. А., Иванова С. А. Содержание стероидных гормонов у лиц с агрессивным поведением, находящихся в условиях

пенитенциарной системы // Охрана психического здоровья работающего населения России : тезисы докладов конференции (Кемерово, 16—17 апреля 2009 г.). – Томск; Кемерово, 2009. – С. 246—248.

13. Стояк В. А. Соотношение тестостерона и кортизола у больных с коморбидным агрессивным и аддиктивным поведением в пенитенциарных условиях // Науки о человеке : материалы X конгресса молодых ученых и специалистов (Томск, 18—19 мая 2009 г.) / под ред. Л. М. Огородовой, Л. В. Копилевича. – Томск : СибГМУ, 2009. – С. 106—107.
14. Стояк В. А. Стероидные гормоны и агрессивное поведение у лиц с алкогольной зависимостью, находящихся в условиях пенитенциарной системы // XIV научная отчетная сессия НИИПЗ СО РАМН. – Томск, 2009. – С. 26.
15. Гаврилова В. А., Трофимова М. В., Иванова С. А. Особенности гормонального статуса и агрессивного поведения осужденных за насильственные и корыстные преступления, находящихся в условиях пенитенциарной системы // Медицинский академический журнал. – 2011. – Спецвыпуск. – Т. 1. Нейробиология интегративных функций мозга : материалы Всероссийской молодежной конференции-школы (Санкт-Петербург, 21—25 ноября 2011 г.). – С. 18.
16. Левчук Л. А., Гаврилова В. А., Иванова С. А. Исследование концентрации серотонина в сыворотке крови у лиц с криминальной агрессией // Медицинский академический журнал. – 2011. – Спецвыпуск. – Т. 1. Нейробиология интегративных функций мозга : материалы Всероссийской молодежной конференции-школы (Санкт-Петербург, 21—25 ноября 2011 г.). – С. 39.
17. Гаврилова В. А., Трофимова М. В. Кортизол и тестостерон у больных алкоголизмом с криминальным поведением, находящихся в условиях пенитенциарной системы // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии : материалы XV научной отчетной сессии НИИ психического здоровья СО РАМН. – 2011. – Вып. 15. – С. 212—213.
18. Stoyak V., Ivanova S., Bokhan N., Gusev S. Steroid hormones in patients with personality disorders in conditions of social isolation // European Psychiatry. – 2010. – Vol. 25. – P. 700.

## Список сокращений

ДГЭА – дегидроэпиандростерон  
 ДГЭАС – дегидроэпиандростерон сульфат  
 ТЗ – трийодтиронин  
 Т4 – тироксин  
 ТТГ – тиреотропный гормон  
 ТПГ2 – триптофангидроксилаза 2