

Таблица 5

Уровень глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 у здоровых лиц якутской популяции

Генотип <i>LPL</i> rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	4,8 (4,4-5,4)	48	140 (130-150)	46	25,1 (23,0-26,4)	45
GT	5,0 (4,2-5,4)	29	140 (140-150)	29	25,6 (22,9-27,4)	31
TT	5,2 (4,8-5,7)	34	140 (130-150)	18	23,7 (22,9-26,1)	21
p	0,07		0,37		0,47	

ные с диагностированным СД2, т.е. с высоким уровнем глюкозы крови. Тем не менее и в группе контроля также прослеживается тенденция связи генотипа ТТ с более высоким уровнем глюкозы, хотя и статистически незначимы (табл.5).

ИМТ также ассоциирован с генотипом *LPL* rs320 в совместной выборке больных и здоровых лиц (табл.3). Наиболее высокий ИМТ выявлен у носителей генотипа ТТ среди больных СД2 (табл.4).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что в якутской популяции с наибольшей частотой встречается аллель G варианта rs320 *LPL* (54%), с которым связан сниженный риск развития дислипидемии в условиях традиционного (липидно-белкового) питания на Севере.

С аллелью Т rs320 гена *LPL* связано развитие предрасположенности к избыточной массе тела, приводящей к развитию метаболического синдрома

и СД2. Для более глубокого понимания влияния гена на метаболические процессы и его роли в патогенезе СД2 требуются дальнейшие исследования репрезентативной выборки здоровых лиц.

Литература

1. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / Осаковский ВЛ, Гольдфарб ЛГ, Климова ТМ [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. - №2. – С. 98-102.
Metabolic syndrome in aboriginal population of Yakutia / Osakovskij V.L., Goldfarb L.G., Klimova T.M. [et al.] // Yakut Medical Journal. - 2010. - № 2. - p. 98-102.
2. Association of lipoprotein lipase Hind III and Ser 447 Ter polymorphisms with dyslipidemia in Asian Indians / Radha. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – 97. – P. 1337-1342.
3. Associations of *LPL* and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. / Corella D, Guillén M, Sáiz C, [et al.] // J Lipid Res. – 2002. – 43. - 416-427.
4. DNA Polymorphisms of the Lipoprotein Lipase Gene and Their Association with Coronary

Artery Disease in the Saudi Population / Al-Jafari A. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2012. – 13. – P. 7559-7574

5. Effect of genetic predisposition on blood lipid traits using cumulative risk assessment in the Korean population / Min Jin Go [et al.] // Genomics & Informatics. – 2012. – 10 (2). – P.99-105.

6. Effects of lipoprotein lipase gene variations, a high-carbohydrate low-fat diet, and gender on serum lipid profiles in healthy Chinese Han youth / Xin Huang [et al.] // BioScience Trends. – 2011. – 5. – P. 198-204.

7. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation / Ndiaye N.C., Said E.S., Stathopoulou M.G. [et al.] // BMC Med Genet. – 2013. – 14:2. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2350/14/2.

8. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: A systematic in-depth review / Boes E., Coassin S., Kollerits B. [et al.] // Exp Gerontol. - 2009. - 44(3). – P. 136-160.

9. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study / Ukkola O. [et al.] // Atherosclerosis. – 2001 - 158. – P. 199-206.

10. Lipoprotein lipase gene polymorphism rs1059611 functionally influences serum lipid concentrations / Mo X, Liu X, Wang L. [et al.] // Atherosclerosis. – 2013 - Aug; 229(2). – P. 511-516.

11. Murthy V. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene / V. Murthy, P. Julien, C. Gagne // Pharmacol Ther. – 1996 - 70(2). - 101-135.

12. Seven Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms, Lipid Fractions, and Coronary Disease: A HuGE Association Review and Meta-Analysis. / Sagoo GS, Tatt I, Salanti G. [et al.] // Am J Epidemiol. – 2008. - 168 (11). - P.: 1233-1248.

13. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Qi Y. [et al.] // Clin Chim Acta. – 2011. – 412 (13-14). – P. 1229-33.

Н.П. Матвеева, Н.В. Хоютанова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЖЕННОСТИ К АЛКОГОЛИЗМУ

УДК 612.08:616.89-008.441.13

В статье представлен обзор литературы о результатах молекулярно-генетических исследований предрасположенности к алкоголизму. Основные молекулярно-генетические исследования при алкоголизме проводятся с целью выявления ассоциаций полиморфизмов генов нейромедиаторной системы и этанол-метаболизирующих ферментов в популяциях разных этносов. Выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития алкоголизма будет способствовать развитию превентивной наркологии и технологий персонализированной терапии.

Ключевые слова: алкоголизм, генетическая предрасположенность, серотонин, дофамин, этанол-метаболизирующие ферменты.

The article presents the results of molecular genetic researches of predisposition to alcoholism. Major molecular genetic studies of alcoholism are conducted for identifying associations neurotransmitter system and ethanol – metabolizing enzymes of polymorphisms in populations of different ethnic groups. Identification of gene polymorphisms association with the risk of developing alcoholism will promote preventive addictology and technologies of personalized therapy.

Keywords: alcoholism, genetic predisposition, serotonin, dopamine, ethanol – metabolizing enzymes.

МАТВЕЕВА Нюргюна Петровна – к.м.н., зав.лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, nyusakha@mail.ru; **ХОЮТАНОВА** Надежда Васильевна – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, врач психиатр-нарколог высшей квалиф. категории ГБУ РС(Я) «ЯРНД», Nadezda_Khoютanova@mail.ru.

Наследственный фактор играет большую роль в развитии алкоголизма. На частоту алкоголизма у потомства алкогользависимых лиц обращали внимание еще в XIX в. [36]. Со второй половины XX в. начались современ-

ные генетические исследования. Так, J. Seixas et al. (1985) сообщили, что дети алкогользависимых людей заболевают алкоголизмом в 4 раза чаще, чем дети, родители которых не страдают от алкогольной зависимости, даже

в том случае, если они воспитываются в разных семьях, причем риск возникновения заболевания у сыновей алкоголиков выше, чем у дочерей. Данный факт был подтвержден в дальнейших исследованиях.

Еще в 2000 г. группой исследователей [5] был изучен повышенный базальный уровень активности гена триптофаноксигеназы у предпочитающих алкоголь мышей линии C57Bl, что, предположительно, являлось вероятной причиной сниженного уровня триптофана в крови и серотонина в мозге, ассоциированного с предрасположенностью к алкоголизму.

Через десять лет исследований на мышиной модели было установлено, что две мутации типа замены пар оснований в *Gabrb1* – гене, кодирующем бета-субъединицу одного из двух GABA-рецепторов, отвечающих за реакцию организма на важнейший ингибирующий нейромедиатор ЦНС гамма-аминомасляную кислоту, – приводят к стойкому предпочтению подопытными животными этанола воде [39].

Еще в XX в. было доказано, что психоактивные вещества стимулируют «систему подкрепления» мозга, центральное место в которой занимают дофаминергическая и серотонинергическая системы [1].

Последние достижения в области молекулярно-генетических исследований зависимости от психоактивных веществ, наиболее распространенным из которых является алкоголь, показали, что в основе формирования данного патологического состояния лежат индивидуальные особенности деятельности нейромедиаторных систем и их компенсаторные возможности при длительном влиянии этих веществ на организм. Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет переносчик дофамина DAT1 (кодируемый геном *SLC6A3*), ограничивающий активность дофаминергической системы в синапсах путем обратного поглощения нейромедиатора в пресинаптические терминалы.

Результаты молекулярно-генетических исследований VNTR полиморфизма в гене *SLC6A3* выявили, что аллель с 9 единицами повтора, в первую очередь в гомозиготном состоянии, ассоциируют с ранней формой алкоголизма (с началом до 35 лет) и с развитием острого алкогольного психоза [8, 24, 34].

В литературе встречается единичное исследование полиморфного маркера 2319G>A в гене *SLC6A3* при алкоголизме, где сообщается о его

вовлеченности в развитие алкогольной зависимости [23]. Другие авторы [14, 17] установили роль полиморфного VNTR локуса в гене *DRD4* в развитии алкогольной и наркотической зависимости и формировании личностных черт у здоровых индивидов. При этом сравнительный анализ распределения частоты аллелей VNTR локуса гена *DRD4* обнаружил сходство в группе якутов и эвенков с жителями Восточной Азии (китайцами, японцами), в то время как все изученные этнические группы статистически значимо отличались от жителей Африки [33]. В результате проведенного исследования были выявлены маркеры повышенного риска развития алкогольной и наркотической зависимости только у индивидов татарской и русской этнической принадлежности: генотип *DRD4*5*5* и/или аллель *DRD4*5*. Проведен анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных алкоголизмом якутов и чукчей по этнической принадлежности [4], проанализированы ассоциации гаплотипов гена *SLC6A3* с хроническим алкоголизмом в популяциях якутов из Республики Саха (Якутия) и татар из Республики Башкортостан [10]. Разноречивость результатов можно объяснить различием географического происхождения индивидов, участвовавших в исследовании и этнической неоднородностью выборок.

На территории Республики Саха (Якутия) группой исследователей [2, 13, 18] изучен полиморфизм 1342 A/G в 9 экзоне гена переносчика дофамина DAT1 (*SLC6A3*) в выборках якутов, страдающих алкогольной зависимостью и здоровых лиц. В результате исследования была обнаружена близкая к статистически значимой ассоциация полиморфизма A/G ($p=0,015$) с алкоголизмом в якутской популяции. Генетическая изменчивость изученных локусов не взаимосвязана с алкогольными психозами [18]. Обнаружены статистически значимые отличия между контрольными группами якутов и эвенков в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов 25G>A гена *DRD3* и 5-HTTLPR гена 5-HTT [17].

А.О. Кибитов [16] в 2013 г. установил молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы у наркологических больных. Другими авторами [6] изучен полиморфизм rs1611115 (-1021C/T) гена дофамин-β-гидроксилазы (*DBH*) у лиц с алкогольными психозами и здоровых доноров Кемеровской области.

В работе [12] тестировалась ги-

потеза об ассоциации полиморфных вариантов rs9373085, 743964, rs1743966, rs1057293 гена *SGK1* с алкоголизмом, сравнение частот генотипов и аллелей в группах больных алкоголизмом и контроля не выявило достоверных различий.

Таким образом, можно предположить, что полиморфные варианты генов дофаминергической системы могут приводить к развитию алкоголизма, модулируя действие алкоголя на «систему подкрепления» головного мозга. Для более глубокой и достоверной оценки роли данных генов требуются дальнейшие молекулярно-генетические исследования их полиморфных вариантов в различных популяциях мира, а также изучение функциональной значимости соответствующих белковых продуктов в патогенезе алкогольной зависимости.

Дальнейший обзор научной литературы позволяет установить, что молекулярно-генетические исследования в области наркологии, выявившие взаимосвязь полиморфизма генов, регулирующих серотониновый обмен с риском формирования алкогольных психозов, чаще проводились среди славянской популяции, в которой изучена роль гормональных показателей, генетических маркеров и психометрических параметров в регуляции агрессивных форм поведения у больных алкоголизмом [3].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) является одним из важных гормонов, играющих роль нейромедиатора ЦНС. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптамина. Физиологические функции серотонина чрезвычайно многообразны. Серотонин «руководит» очень многими функциями в организме. При метаболизме серотонина принимает участие алкогольдегидрогеназа, серотонин может принимать участие в формировании эндогенных опиатов, вступая в реакцию с ацетальдегидом (продуктом распада этанола). Серотонин же сам образуется из аминокислоты триптофана. Но эта реакция происходит только при естественном освещении. Недостаток ультрафиолета в зимнее время года и является причиной столь распространенной сезонной депрессии (R.Sandyk, 1999), в том числе и у коренного населения Арктического Севера, где с конца ноября начинаются полярные ночи. В этой связи предполагается, что снижение уровня серотонина в мозге является одним из факторов формирования депрессивных состояний в усло-

виях Арктического Севера, что может являться непосредственной причиной злоупотребления психоактивными веществами. Анализ литературных данных указывает на недостаточность изучения ассоциации полиморфизма гена рецептора серотонина с развитием алкоголизма у коренных жителей Арктического Севера.

В настоящее время широко изучаются проявления агрессии у алкогользависимых лиц, но еще 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. С данной целью томскими учеными [3, 7] было проведено комплексное исследование роли гормональных показателей, генетических маркеров и психометрических параметров в регуляции агрессивных форм поведения у 450 чел., в том числе 193 больных алкоголизмом. Исследование генетических маркеров выявило ассоциации с их психометрическими характеристиками. Так, осужденные, с противоправным поведением, больные алкоголизмом носители S/S генотипа *5HTTLPR* полиморфизма гена транспортера серотонина, характеризовались низким уровнем депрессии по опроснику Бека по сравнению с носителями генотипа L/L. 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 ингибитор 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 [21].

Большое значение в генезисе алкоголизма имеют этанолюкисляющие системы. У многих монголоидов отмечается их своеобразие [15, 35]. Исследования, проведенные у эскимосов и индейцев Аляски, эвенков Якутии, показали высокую частоту «аномальных» *ALDH1* (ацетальдегиддегидрогеназа) и *ADH* (алкогольдегидрогеназа). По мнению исследователей, это ведет к большей вероятности развития алкоголизма.

Два фермента – алкогольдегидрогеназа (*ADH*) и альдегиддегидрогеназа (*ALDH*) в метаболизме этанола играют существенную роль. Занимает

ключевую позицию система цитохромов, и относительно небольшая роль принадлежит каталазе. В настоящее время выявлено 6 классов *ADH* [38]. Классификация *ADH* была основана на различиях электрофоретической подвижности. Эти различия оказались соответствующими существенным различиям структур и функций ферментов. Семь генов *ADH* располагаются на хромосоме 4 (4q21–q25), внутри участка размером в 380 кБ. Независимыми исследованиями было обнаружено наличие сцепления этого участка с алкоголизмом [22, 27]. Ферменты *ADH I*, II и IV классов значительно всемо влияют на метаболизм этанола. Ферменты класса I кодируются тремя генами: *ADH1A*, *ADH1B* и *ADH1C*, активно экспрессирующимися в печени человека.

ADH окисляет этанол до ацетальдегида. Будучи биологически активной молекулой, ацетальдегид индуцирует разнообразные патологические процессы, повреждая ряд энзимов, надмолекулярных образований, мембран и т. п. Ацетальдегиддегидрогеназы *ALDH1* и *ALDH2* играют главную роль в метаболизме ацетальдегида. Ген *ALDH2* картирован на хромосоме 12 (12q24.2), содержит полиморфизм G1510A, в результате которого происходит аминокислотная замена Glu487Lys. Аллель *ALDH2*Lys* встречается только в азиатских популяциях. Фермент, образующийся у гетерозиготного индивида, обладает лишь 20% активности нормального фермента. Для объяснения этого была предложена модель частичной доминантности аллеля *ALDH2*Lys* по отношению к *ALDH2*Glu* [28]. Генотип *ALDH2*Lys*Lys* ассоциирован с возникновением аверсивной реакции (неприятные ощущения, покраснение лица, тошнота, рвота) после принятия этанола, вследствие повышенного уровня ацетальдегида. Поэтому данный генотип считается протективным к развитию зависимости от алкоголя [31].

В исследовании Н. Shoshana et al. [32], проведенном в 2001 г. среди студентов Калифорнийского университета в Сан-Диего (США), выявлено, что в популяции выходцев из Азии изменения уровня фермента *ADH* ген *ADH2* взаимосвязан с потреблением алкоголя.

Ген *ADH1B* содержит два активно изучаемых функциональных полиморфизма: *Arg47His* и *Arg369Cys*, которые являются результатом транзиций *143A>G* и *1108T>C* соответственно. Фермент, кодируемый *ADH1B*A*, обла-

дает повышенной активностью, обеспечивает более быстрое накопление ацетальдегида, который оказывает токсическое действие на многие ткани организма [31]. Аллель *ADH1B*A* и соответствующая ему атипичная *ADH* реже встречаются у алкогользависимых лиц, чем среди здоровых индивидов. Среди страдающих алкоголизмом носители аллеля употребляют меньшие дозы этанола, чем индивиды, у которых он отсутствует. Таким образом, данный аллель может рассматриваться как протективный в отношении алкоголизма. Частота аллеля *ADH1B*A* в различных популяциях варьирует от более 70% у коренных народов Юго-Восточной Азии до 5–7% и ниже у народов Европы. У коренных народов Африки и Америки этот аллель практически отсутствует. Ряд исследователей предполагает, что частота аллеля *ADH1B*A* возросла под действием позитивного отбора [25].

Кроме того, полиморфный маркер *143A>G* (rs1229984, *Arg47His*) гена *ADH1B* представляет интерес при изучении процессов канцерогенеза алкогольной этиологии [26, 29].

В исследованиях M.V. Osier et al. [30] была показана роль гена *ADH* при алкоголизме, а именно, что полиморфизм гена *ADH1BArg47His*, связанный с *ADH1B*47His*, несет защитный эффект.

Другие исследователи [2, 13, 18] изучили распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов двух генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B*Arg47His* и *CYP2E1 Pst I (G/C)*, полиморфизм длин tandemных повторов (VNTR) в 3'-некодирующей области (3'-UTR) в выборках из трех якутских популяций в сравнении с группой больных алкоголизмом якутов. При этом у якутов не было выявлено связи полиморфизма этанол-метаболизирующих ферментов с подверженностью алкоголизму.

Установлены маркеры повышенного риска развития алкогольных психозов, которые составляли полиморфизмы генов ферментов метаболизма этанола: *ADH1C 272 R>G*, *ALDH2 357 A>G*, *CYP2E1 7632 T>A* в русской популяции Белгородской области Центральночерноземного района Российской Федерации [11].

Таким образом, анализ литературных данных о полиморфизме генов-кандидатов развития алкоголизма у человека указывает на существование популяционных различий как в распределении частот генотипов и аллелей данных генов, так и в генетических

предпосылках возникновения алкогольной зависимости. Использование полиморфных ДНК-локусов в качестве генетических маркеров генов, продукты экспрессии которых могут на уровне нейромедиаторов и ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя, детерминировать особенности реакций организма на алкоголь, а также провоцировать потенциально патогенетические изменения с учетом этнической принадлежности, позволит получить комплексные сведения о молекулярно-генетических механизмах формирования алкогольной зависимости. Необходимо подчеркнуть, что изучение генов-кандидатов алкогольной зависимости проводилось на выборках из Западной Европы, Северной Америки и ряда азиатских популяций, тогда как в России, согласно анализу литературы, подобных исследований сравнительно мало [9, 14, 17, 19, 20].

Проведенный клинико-генетический анализ полиморфизма этанол-метаболизирующих ферментов с подверженностью алкоголизму и алкогольным психозам лиц коренной национальности (якутов) не выявил статистически значимой связи. Низкая частота аллелей, имеющих защитный эффект (8,0 и 12,0%), возможно, способствует высокой распространённости алкоголизма у якутов [18].

Выявлено, что маркерами повышенного риска развития хронического алкоголизма у якутов является аллель *ADH1B*143G*, маркером пониженного риска – гаплотип *MAOA*H*T*, тогда как у эвенков маркером пониженного риска развития хронического алкоголизма является гетерозиготный генотип *HTR1B*861C/G*, а также маркерами повышенного риска развития хронического алкоголизма в объединенной выборке из РС(Я) является аллель *ADH1B*143G* и генотип *ADH1B*143G/G*, маркерами пониженного риска – генотип *DRD4*L/L* и гаплотип *MAOA*H*T* [17].

Анализ межгенных взаимодействий у якутов из Республики Саха (Якутия) позволил установить статистически значимые ($P < 0,05$) модели взаимодействия генов, влияющие на формирование хронического алкоголизма: 1) *ADH1C* rs698, *PDYN* 68 n.o. *VNTR*; 2) *ADH1B* rs2966701, *PDYN* 68 n.o. *VNTR*, *OPRM1* rs3823010 [4].

В фармакогенетических исследованиях установлена роль аллеля G полиморфизма A118G *OPRM1* при лечении налтрексоном больных с алкогольной зависимостью [37].

Несмотря на доказанную роль ге-

нетического фактора, установить его вклад в развитие алкоголизма у всей популяции больных с зависимостью от алкоголя крайне сложно. Это связано с тем, что всегда обследуются избранные контингенты больных, у которых заболевание быстрее формируется и протекает более неблагоприятно. Основная масса, страдающих алкоголизмом, никогда не обращается за врачебной помощью в связи с достаточно хорошей адаптацией и относительно благоприятным течением заболевания. Возможно, что эти группы больных существенно различаются по влиянию средовых, этнокультуральных и генетических факторов на формирование алкоголизма. В связи с этим проведение дальнейших молекулярно-генетических исследований в популяциях коренных народов Арктического Севера является актуальной задачей современной аддиктологии. Выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития алкоголизма будет способствовать развитию превентивной наркологии и технологий персонализированной терапии.

Литература

1. Анохина И.П. Центральные механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина, Н.Л. Векшина, А. Г. Веретинская // Журн. неврологии и психиатрии. – 1997. – Вып. 12. – С. 83–84.
2. Anokhina I.P. Central mechanisms of susceptibility to substance dependence / I.P. Anokhina, N.L. Vekshina, A.G. Veretinskaya // Journal of Neurology and Psychiatry. – 1997. – pub. 12. – P.83-84.
3. Ассоциация полиморфизма генов переносчика дофамина *DAT1(SLC6A3)* и этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B* и *CYP2E1* с риском формирования алкогольной зависимости в якутской популяции / А.В. Марусин, Н.Р. Максимова, Н.П. Матвеева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С.148-150.
4. Marusin A.V. The association of genetic polymorphism of the dopamine transporter *DAT1(SLC6A3)* and ethanol-metabolizing enzymes *ADH1B* and *CYP2E1* with the risk of formation of alcohol dependence in the Yakut population / A.V. Marusin, N.R. Maksimova, N.P. Matveeva [et al.] // Yakut medical journal. – 2009. – № 2. – P.148-150.
5. *5HTTLPR* полиморфизм гена транспортера серотонина и G-703T полиморфизм гена триптофангидроксилазы-2 у больных алкоголизмом с антисоциальным поведением / В.А. Стояк, С.И. Гусев, А.В. Куликов [и др.] // Наркология-2010: материалы научно-практ. конф., посв. 25-летию ФГУ НИЦ наркологии МЗ и СР. – М. – 2010. – С. 142–143.
6. *5HTTLPR* polymorphism of the serotonin transporter gene and G-703T polymorphism of tryptophan hydroxylase-2 in patients with alcoholism with antisocial behavior / V.A. Stoyak, S.I. Gusev, A.V. Kulikov [et al.] // Narcology-2010: materials science and practical conference dedicated to the 25th anniversary of Federal

Ministry of Russia NSC Addiction. – М. – 2010. – P. 142–143.

4. Фасхутдинова Г.Г. Молекулярно-генетическое изучение зависимости от психоактивных веществ: автореф. дис. ... к.б.н./ Фасхутдинова Г.Г. — Уфа, 2010.

Faskhutdinova G.G. Molecular genetic study of substance dependence / G.G. Faskhutdinova // Phd thesis.— Ufa.- 2010.

5. Васильева Е.Д. Повышенный базальный уровень активности триптофаноксигеназы у предпочитающих алкоголь мышей линии C57Bl / Е.Д. Васильева, Т.В. Яковлева, С.И. Ильницкая, Г.В. Васильев // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Том 129. – № 4. – С. 408-413.

Vasilieva E.D. Increased basal level of activity in Tryptophan prefer alcohol mice C57Bl / E.D. Vasilieva, T.V. Yakovleva, S.I. Ilnickaya, G.V. Vasiliev // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2000. – V. 129. -№ 4. – P. 408-413.

6. Волков А.Н. Изучение полиморфизма RS 1611115 (-1021C/T) гена дофамин-β-гидроксилазы (DBN) у лиц с алкогольными психозами и здоровых доноров Кемеровской области / А.Н. Волков, А.М. Селедцов, Н.В. Сомова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №2(77). – С.7-10.

Volkov A.N. The study of polymorphism RS 1611115 (1021S / T) gene dopamine-β-hydroxylase (DBN) in patients with alcoholic psychosis and healthy donors of Kemerovo region / A.N. Volkov, A.M. Seledsov, N.V. Somova // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction. – 2013. – №2(77). – P.7-10.

7. Гаврилова В.А. Клинико-патологические особенности гормонального фона и полиморфизмы генов серотониновой системы больных алкоголизмом с противоправным действием: автореф. дис.... канд. мед. наук / В.А. Гаврилова. – 2012.

Gavrilova V.A. Clinical and pathophysiological features of hormonal levels and gene polymorphisms in the serotonin system of alcoholics with an illegal act: synopsis of MD thesis / V.A. Gavrilova. – 2012.

8. Галеева А.Р. Оценка VNTR-полиморфизма в гене переносчика дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом / А.Р. Галеева, Е.Б. Юрьев, Э. К. Хуснутдинова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2001. – Вып. 5. – С. 43–52.

Galeeva A.R. Rating VNTR-polymorphism in the dopamine transporter gene in men of different ethnicities with acute alcoholic psychosis/ A.R. Galeeva, E.B. Yuriev, E.K. Khusunutdinova // Journal of Neurology and Psychiatry. – 2001. – Iss. 5. – P. 43–52.

9. Горбунова Е.В. Исследование ряда генов-кандидатов с острым алкогольным психозом: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е.В. Горбунова. – 2002.

Gorbunova E.V. Investigation of a number of genes-candidates with acute alcoholic psychosis: synopsis of diss. thesis / E.V. Gorbunova. – 2002.

10. Зайнуллина А.Г. Анализ ассоциаций гаплотипов гена *SLC6A3* с хроническим алкоголизмом в популяциях якутов из Республики Саха (Якутия) и татар из Республики Башкортостан / А.Г. Зайнуллина, А.В. Казанцева, С.С. Куличкин, С.А. Федорова, Э.К. Хуснутдинова // Наркология. – 2010. – № 10. – С. 50–54.

Zaynullina A.G. Haplotype association analysis of *SLC6A3* gene with alcoholism in the population of the Yakut Republic of Sakha (Yakutia) and the Tatars of the Republic of Bashkortostan / A.G.

- Zaynullina, A.V. Kazanceva, S.S. Kulichkin, S.A. Fedorova, E.K. Khusnutdinova // *Narcology*. – 2010. – № 10. – P. 50–54.
11. Иванов В.П. Влияние полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола на риск развития алкогольных психозов / В.П. Иванов, Н.С. Кущева // *Наркология*. – 2013. – №8. – С.51-54.
- Ivanov V.P. Influence of gene polymorphism of enzymes of alcohol metabolism on the risk of alcoholic psychosis / V.P.Ivanov, N.S. Kusheva // *Narcology*. – 2013. – №8. – P.51-54.
12. Изучение ассоциации полиморфных вариантов гена сывороточной и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 с алкоголизмом / О.Ю. Федоренко, Е.Г. Боярко [и др.] // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – №5(80). – С.5-8.
- Fedorenko O.U. An investigation the association of polymorphic variants of the gene serum-and glucocorticoid-inducible kinase 1 with alcoholism / Fedorenko O.U., Boyarko E.G. [et al.] // *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction*. – 2013. – №5(80). – P.5-8.
13. Клинико-патобиологические закономерности формирования алкоголизма у коренного населения Республики Саха (Якутия): результаты и перспективы междисциплинарных исследований / Н.А. Бохан, Н.П. Матвеева, Н.В. Хоютанова [и др.] // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2012. – №3(72). – С.21-28.
- Clinical and pathobiological regularities of alcoholism among the native population of the Republic of Sakha (Yakutia): results and prospects of interdisciplinary research / N.A. Bokhan, N.P. Matveeva, N.V. Khyutyanova [et al.] // *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction*. – 2012. – №3(72). – P.21-28.
14. Казанцева А.В. Роль полиморфного VNTR локуса в гене *DRD4* в развитии алкогольной и наркотической зависимости и формировании личностных черт у здоровых индивидов / А.В. Казанцева, Г.Г. Фасхутдинова, С.С. Куличкин, Э.К. Хуснутдинова // *Якутский медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С.107-110.
- Kazanceva A.V. The role of the polymorphic VNTR locus *DRD4* gene in the development of alcohol and drug addiction and the formation of personality traits in healthy individuals / A.V. Kazanceva, G.G. Faskhutdinova, S.S. Kulichkin, E.K. Khusnutdinova // *Yakut medical journal*. – 2009. – № 2. – P.107-110.
15. Кершенгольц Б.М. Биферментная дегидрогеназная система окисления этанола и ее роль в возникновении алкоголизма / Б.М. Кершенгольц, В.Г. Алексеев, Р.С. Тазлова // *Биохимия алкоголизма: Тр.6-го Всесоюз.симпоз. 30 сент. – 2 окт.1980 г., Гродно. – Минск: Б.и., 1988-12с.*
- Kershengols B.M. Bienzyme dehydrogenase ethanol oxidation system and its role in the onset of alcoholism / B.M. Kershengols, V.G.Alekseev, R.S. Tazlova // *Alcoholism biochemistry: Materials of VI All-Union. Symposium*. – 1980. – Minsk-12p.
16. Кибитов А.О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой медиаторной системы у наркологических больных / А.О. Кибитов // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – №1(76). – С.38-42.
- Kibitov A.O. Molecular genetic profile of mediator dopamine system in addicted patients / A.O. Kibitov // *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction*. – 2013. – №1(76). – P.38-42.
17. Молекулярно-генетическое изучение наследственной предрасположенности к алкоголизму в популяциях якутов и эвенков Республики Саха (Якутия) / С.С. Куличкин, Г.Г. Фасхутдинова, А.В. Казанцева [и др.] // *Наркология*. – 2012. – №4. – С.48-54.
- Kulichkin S.S. Molecular genetic study of hereditary predisposition to alcoholism in populations of Yakut and Evenki Republic of Sakha (Yakutia) / S.S. Kulichkin, G.G. Faskhutdinova, A.V. Kazanceva, [et al.] // *Narcology*. – 2012. – №4. – P.48-54.
18. Матвеева Н.П. Распространенность, факторы риска и клиническая динамика алкоголизма и алкогольных психозов среди коренного населения Республики Саха (Якутия) (этнокультуральный, реабилитационный аспекты): автореф. дис.... канд. мед. наук / Н.П. Матвеева. – 2012.
- Matveeva N.P. Prevalence, risk factors and clinical dynamics of alcoholism and alcoholic psychosis among the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia) (ethnocultural, rehabilitation aspects): PhD thesis / N.P. Matveeva. – 2010.
19. Марусин А.В. Полиморфизм генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B*, *ADH7* и *CYP2E1* и риск развития алкоголизма в русской популяции Западно-Сибирского региона / А.В. Марусин, В.А. Степанов, М.Г. Спиридонова [и др.] // *Мед. генетика*. – 2006. – Т. 5, № 7 (49). – С. 51–56.
- Marusin A.V. Gene polymorphism ethanol-metabolizing enzymes *ADH1B*, *ADH7* and *CYP2E1* and the risk of developing alcoholism in the Russian population of the West Siberian region / A.V. Marusin, V.A. Stepanov, M.G. Spiridonova [et al.] // *Medical genetics*. – 2006. – V. 5, № 7 (49). – P. 51–56.
20. Юрьев Е.Б. Анализ генетических ассоциаций полиморфизма в генах-кандидатах нейромедиаторной системы с острым алкогольным психозом: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е.Б. Юрьев. – 2001.
- Yuriev E.B. The analysis of genetic polymorphism associations in candidate genes neurotransmitter systems with acute alcoholic psychosis / PhD thesis E.B. Yuriev. – 2001.
21. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // *Science*. – 1996. – V. 274(5292). – P. 1527-1531.
22. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population / J.C. Long, W.C. Knowler, R.L. Hanson [et al.] // *Am J Med Genet*. – 1998. – Vol. 81(3). – P. 216–221.
23. Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population / C. Wernicke, M. Smolka, J. Gallinat [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2002. – Vol. 333 (1). – P. 45–48.
24. Family – based and case – control study of *DRD2*, *DAT*, *5HTT*, *COMT* genes polymorphisms in alcohol dependence / J. Samochowiec, M. J. Kucharska, A. Grzywacz [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2006. – Vol. 410 (1). – P. 1–5.
25. Goldman D. The genetics of addictions: uncovering the genes / D. Goldman, G. Oroszi, F. Ducci // *Nature reviews. Genetics*. – 2005. – Vol. 6. – P. 521–532.
26. Gene – environment interaction between an aldehyde dehydrogenase – 2 (*ALDH2*) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer / K. Matsuo, N. Hamajima, M. Shinoda [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2001. – Vol. 22. – P. 913–916.
27. Genome – wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence / T. Reich, H.J. Edenberg, A. Goate [et al.] // *Am. J. Med. Genet*. – 1998. – Vol. 81 (3). – P. 207–215.
28. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol-metabolism genes in protection against alcoholism / C.C. Chen, R.B. Lu, Y.C. Chen [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. – 1999. – Vol. 65. – P. 795–807.
29. Interaction of the Effects of Alcohol Drinking and Polymorphisms in Alcohol – Metabolizing Enzymes on the Risk of Female Breast Cancer in Japan / T. Kawase, K. Matsuo, A. Hiraki [et al.] // *J. Epidemiol*. – 2009 – Vol. 19 (5) – P. 244–250.
30. Kidd possible epistatic role of *ADH7* in the protection against alcoholism / M.V. Osier, R.B. Lu, A. J. Pakstis [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – Part B. – *Neuropsychiatric Genetics*. – 2004. – Vol. 126B. – P. 19–22.
31. Oroszi G. Alcoholism: genes and mechanisms / G. Oroszi, D. Goldman // *Pharmacogenomics*. – 2004. – V. 5(8). – P. 1037–1048.
32. Shoshana H.S. *ADH2* and Alcohol – Related Phenotypes in Ashkenazic Jewish American College Students / H.S. Shoshana, L.W. Tamara, G.C. Lucinda, K.L. Ting // *Behavior Genetics*. – 2001. – Vol. 31, № 2.
33. Tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) / Seaman M.I. [et al.] // *Am. J. Med. Genet*. – 1999. – V.88 (6). – P.705-709.
34. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol withdrawal seizure / P. Gorwood, F. Limosin, P. Batel [et al.] // *Biol Psychiat*. – 2003 – Vol. 53. – P. 85–92.
35. Teng Y.S. Human liver aldehyde dehydrogenase in Chinese and Asiatic Indians: gene deletion and its possible implications in alcohol metabolism / Y.S. Teng // *Biochem. Genet*. – 1981. – Vol. 19. – P. 107–114.
36. Trotter T. An essay, medical, philosophical, and chemical on Drunkenness and its effects on the human body / T. Trotter // Edited and with an introduction by Roy Porter. *Tavistock Classics in the History of Psychiatry*, London and New York: Routledge, 1988. xiv + 204 pp.
37. Association of μ -opioid receptor (*OPRM1*) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis / A.-J. Chamorro, M. Marcos, J.-A. Mirón-Canelo [et al.] // *Addiction Biology*. – 2012. – V.17. – Issue 3. – P.505–512.
38. Li T. K. *Annals New York Academy Sci.* / T.K. Li, W.F. Bosron. – 1987. – Issue 492. – P.1–9.
39. Mutations in the *Gabrb1* gene promote alcohol consumption through increased tonic inhibition / Q.M. Anstee, S.Knapp, E.P. Maguire [et al.] // *Nature Communications*. – 2013. – № 4. – Article number: 2816.