

АЛКОГОЛИЗМДІ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-
ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТӘСІЛДЕР: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

С.К. САХАНОВА, В.П. ПАВЛЕНКО, А.А. РАМАЗАНОВА, С.В. ЗАЙНУЛЛИН

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Т.С.К. Саханова – <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>, SPIN 2026-2306В.П. Павленко – <https://orcid.org/0000-0002-0532-2186>, SPIN 5986-6214А.А. Рамазанова – <https://orcid.org/0000-0002-6189-1965>, SPIN 3244-4771С.В. Зайнуллин – <https://orcid.org/0000-0001-5111-1104>, SPIN 4322-1866Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографиялық ссыла:

Sakhanova SK, Pavlenko VP, Ramazanova AA, Zainullin SV. Molecular genetic approaches in the diagnosis of alcoholism: literature review. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(2):147–156.

СК Саханова, ВП Павленко, АА Рамазанова, СВ Зайнуллин Алкоголизмді диагностикалаудағы молекулалық-генетикалық тәсілдер: әдебиетке шолу. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(2):147–156.

Саханова СК, Павленко ВП, Рамазанова АА, Зайнуллин СВ. Молекулярно-генетические подходы в диагностике алкоголизма: обзор литературы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(2):147–156.

Molecular genetic approaches in the diagnosis of alcoholism: literature review

S.K. Sakhanova, V. P.Pavlenko, A. A.Ramazanova, S. V.Zainullin

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Among the General population, there is a category of people with an innate predisposition to alcohol abuse. Detection of such individuals by molecular genetic diagnostics methods and carrying out appropriate preventive measures among them can significantly reduce the incidence of alcoholism.

The purpose of this study is to analyze the literature data on the most significant genetic markers in the development of alcoholism, taking into account ethnicity.

Methods. An online search of literature on genetic markers associated with the development of alcoholism was conducted in the databases Elibrary, Google Scholar, Pubmed, and Web of Science.

Results and discussion. The study of genetic markers and their determination has great prospects for successful verification of the main clinical and biological markers of dependence. This will allow us to assess the risks of developing addiction and develop standards of corrective measures for people with high genetic risk.

Conclusion. Molecular genetic study of alcoholism in the Kazakh population has not been conducted before, and the identification of polymorphic variants of candidate genes that are most important in the development of this disease is an urgent task for both basic science and practical medicine.

Keywords: *molecular genetic studies, alcoholism, genetic markers, predispositions to the development of alcoholism.*

**Алкоголизмді диагностикалаудағы молекулалық-генетикалық тәсілдер:
әдебиетке шолу**

С.К. Саханова, В.П. Павленко, А.А. Рамазанова, С.В. Зайнуллин

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Кіріспе. Жалпы популяцияның арасында алкоголь пайдалануға туа біткен бейімділігі бар адамдар санаты бар. Мұндай адамдарды молекулалық-генетикалық диагностика әдістерімен анықтау және олардың арасында тиісті алдын алу іс-шараларын жүргізу маскүнемдікпен сырқаттанушылықты айтарлықтай төмендетуі мүмкін.

Мақсаты. Этникалық қатыстылығын ескере отырып, алкоголизм дамуындағы аса маңызды генетикалық маркерлер туралы әдеби деректерді талдау.

Әдістер. Elibrary, Google Scholar, Pubmed, Web of Science деректер базасында алкоголизм дамуымен байланысты генетикалық маркерлер туралы әдебиеттерді онлайн іздеу жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. Генетикалық маркерлерді зерттеу және оларды анықтау тәуелділіктің негізгі клиникалық және биологиялық маркерлерін сәтті верификациялау үшін үлкен перспективаға ие. Бұл тәуелділіктің даму тәуекелдерін бағалауға және генетикалық тәуекелі жоғары адамдар үшін түзету іс-шараларының стандарттарын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Қорытынды. Қазақ популяциясындағы алкоголизмді молекулалық-генетикалық зерттеу бұрын жүргізілмеген және осы аурудың дамуындағы неғұрлым маңызды

Саханова С.К.
e-mail: ssk1968@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
27.05.2020.Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
15.06.2020.ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

кандидат гендердің полиморфтық нұсқаларын анықтау фундаменталды ғылым үшін де, практикалық медицина үшін де өзекті міндет болып табылады.

Негізгі сөздер: молекулалық-генетикалық зерттеулер, алкоголизм, генетикалық маркерлер, алкоголизмнің дамуына бейімділік.

Молекулярно-генетические подходы в диагностике алкоголизма: обзор литературы

С.К. Саханова, В.П. Павленко, А.А. Рамазанова, С.В. Зайнуллин
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Введение. Среди общей популяции существует категория лиц с врожденной предрасположенностью к злоупотреблению алкоголя. Выявление таких лиц методами молекулярно-генетической диагностики, и проведение среди них соответствующих профилактических мероприятий может значительно снизить заболеваемость алкоголизмом.

Целью исследования данной работы является анализ литературных данных о наиболее значимых генетических маркерах в развитии алкоголизма с учетом этнической принадлежности.

Методы. Проведен онлайн поиск литературы о генетических маркерах, ассоциированных с развитием алкоголизма в базах данных Elibrary, Google Scholar, Pubmed, Web of Science.

Результаты и обсуждение. Изучение генетических маркеров и их определение имеет большие перспективы для успешной верификации основных клинических и биологических маркеров зависимости. Это позволит оценить риски развития зависимости и разработать стандарты коррекционных мероприятий для лиц с высоким генетическим риском.

Вывод. Молекулярно-генетическое изучение алкоголизма в казахской популяции ранее не проводилось и выявление полиморфных вариантов генов-кандидатов, наиболее значимых в развитии этого заболевания, представляет собой актуальную задачу, как для фундаментальной науки, так и практической медицины.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования, алкоголизм, генетические маркеры, предрасположенность к развитию алкоголизма.

Кіріспе

Алкоголизм қазіргі қоғамның аса маңызды жаһандық проблемаларының бірі болып табылады, оның халық арасында кең таралуы және жеке тұлғаға да, жалпы популяцияға да зиянды әсер етуі салдарынан [1-3]. Алкоголизм психологиялық және әлеуметтік факторларға қосымша тұқым қуалаудың күрделі түрі бар көпфакторлы ауру болып саналады және отбасының көптеген зерттеулері тұқым қуалаушылық фактор маскүнемдіктің дамуында маңызды фактор болып табылатынын анықтады [4-6].

Алкогольді жүйелі тұтынуын және клиникалық корреляцияларды диагностикалаудың сенімді критерийлерін іздеу қазіргі заманғы наркологияның өзекті міндеті болып табылады [7-9].

Бұл жұмысты зерттеудің мақсаты этникалық қатыстылығын ескере отырып, алкоголизм дамуындағы аса маңызды генетикалық маркерлер туралы әдеби деректерді талдау болып табылады.

Әдістер

Алкоголизмнің дамуымен байланысты генетикалық маркерлер туралы әдебиеттерді онлайн іздеу жүргізілді. Іздеу тереңдігі – 15 жыл, 2004 жылдан бастап 2019 жылға дейін.

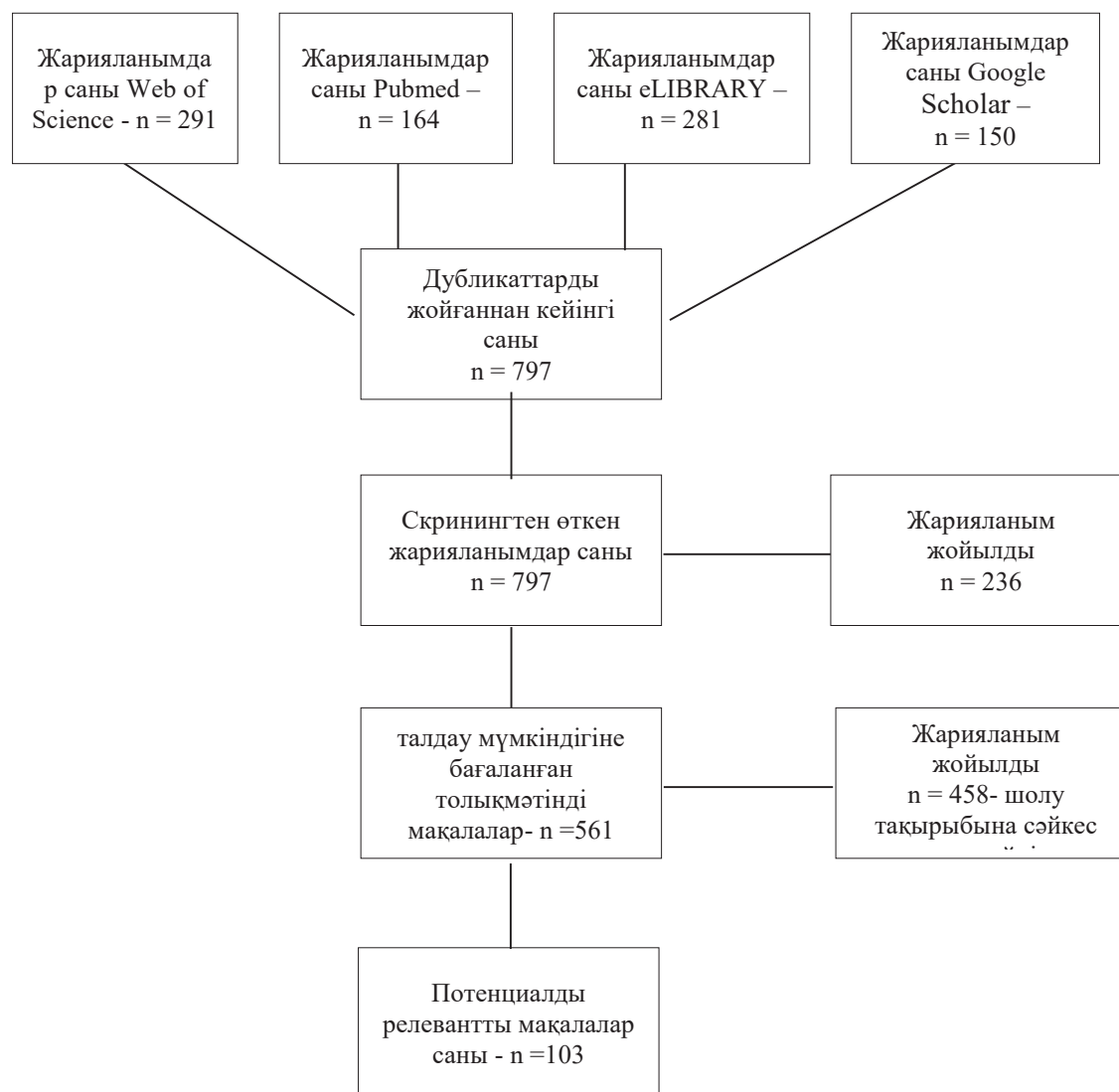
Іздеу стратегиясы. Біздің шолуымызға мемлекеттік, орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар ен-

гізілді, оларды іздеу Elibrary, Google Scholar, Pubmed, Web of Science электрондық кітапханасының деректер қорында жүзеге асырылды. Зерттеу мақсаты – 103-бапқа сәйкес. Әдеби шолу үшін деректерді іріктеу 1-суретте көрсетілген. Алкоголизмнің дамуымен байланысты генетикалық маркерлер туралы әдебиеттерді онлайн іздеу жүргізілді.

ДДҰ мәліметтері бойынша, алкогольді шектен тыс пайдалану салдарынан жыл сайын әлемде 2,5 миллион адамға дейін өледі. Алкогольді тұтыну деңгейі бойынша Қазақстан әлемнің 188 елінен (жан басына шаққанда 10.96 литр спирт) 34-орынды және Орталық Азия елдері арасында бірінші орынды алады [10].

А. Нашкенованың бірлескен авторларымен жүргізген зерттеулері көрсеткендей (2015), Қазақстанда маскүнемдіктің ең үлкен үлес салмағы 18-29 жас аралығында байқалады, қала тұрғындарының ауылдан басым болуы (6 есе), 15-17 жас аралығындағы (5,8:1) және 60 жастан кейінгі (2,3:1) ерлер мен әйелдердің маскүнемдікпен ауыратындардың арақатынасындағы айырмашылықтың азаюы көрсетілген [11]. ҚР Статистика агенттігінің мәліметіне сәйкес, 2018 жылы Ақтөбе облысында ПБЗ қолданудың артуы байқалады. Ерлер арасында ПБЗ қолданудың жоғары көрсеткіштері Ақтөбе облысында 33,4%, әйелдер арасында 22,7% құрады [12].

Классикалық медициналық генетиканың деректеріне сәйкес тәуелділікті дамытуға тұқым қуалайтын



Сурет 1. Әдебиетке шолу жүргізу сызбасы

факторлардың үлесі әртүрлі бағалаулар бойынша 40-70% құрайды [13-17].

Алкоголизмге тұқым қуалайтын бейімділікті зерттеудің заманауи тәсілі зерттелетін пациенттердің этникалық тиістілігін ескере отырып, «кандидаттар» гендерінің полиморфтық нұсқаларының ассоциациясын зерттеу болып табылады [18]. Этностың генетикалық құрылымының қалыптасуы күрделі тарихи, әлеуметтік-демографиялық, көші-қон, діни, климаттық және өзге де факторлар әрекеттесуі нәтижесінде жүретін, әрбір популяцияға жекелеген гендер вариантын іріктеуге әкеледі.

Алкогольге тәуелділіктің дамуына әсер ететін гендерді екі топқа бөлуге болады: алкоголь метаболизмімен байланысты және ми функцияларымен байланысты. Бірінші топтың гендері үшін маскүнемдікпен нақты қауымдастық көрсетілген, ал екінші топтың гендері үшін деректер қарама-қайшы келеді [19-22].

Н.В. Беляеваның (2014) шолуында көрсетілгендей, алкоголь метаболизміне үш ферменттік жүйе – ал-

когольдегидрогеназа жүйесі (АДГ), микросомальды этанол тотықтыру жүйесі және каталаза жүйесі қатысады. Барлық үш жүйе этанолды ацетальдегидке айналдырады, ол өз кезегінде ацетил – коэнзим-А (кофермент және сірке қышқылының қалдығы) күрделі қосылысқа айналады. Нәтижесінде көмірқышқыл газы және су түзіледі. [23].

Этанолды метаболизмдейтін ферменттер гендерінің полиморфизмінің рөлі АБП дамуында бірақтар зерттеушілермен белсенді зерттелген, этанол метаболизмінде және бауырдың алкогольдік зақымдануында олардың рөлі көрсетілген [24-26].

Авторлар орыс, татар және башқұрттар арасында алкогольге тәуелділіктің қалыптасуында популяциялық айырмашылықтардың бар екендігін куәландыратын және орыс ұлтының еркектерінде жіті алкогольдік психозбен А2/А2 генотипінің ықтимал ассоциациясын көрсететін нәтижелер алды. 35 жастан асқан башқұрт ұлтының науқастарында А1/А1 генотипінің үлесі мен А1 аллелінің жиілігінің нақты өсуі орын алады. Сондай-ақ, орыс және татар ұлттарының еркектерінде

алкогольге тәуелділік пен жедел алкогольді психоздың ерте дамуына дофамин генінің тасымалдаушысы 9 VNTR- аллелінің полиморфизмі мүмкін болатын ассоциациясы анықталды [27]. ALDH2 A357G және ADH2 H47R этанол метаболизмі ферменттері гендерінің полиморфтық нұсқалары анамнездегі психикалық аурулардың болуы, отбасылық тәрбие ақауларының болуы, клиникалық сипаттамалары (абстиненттік синдромның ауырлығы, ремиссияның ұзақтығы) алкогольді психоздардың пайда болу қаупін арттыратын болжамды құнды предикторлар болып табылады [28-29].

Тұтынылатын алкоголь санына және алкоголь тәуелділігінің даму тәуекеліне әсер ететін алкоголь метаболизмін бақылайтын гендерге бірқатар гендер жатады. Алкоголь дегидрогеназа ADH1B, ADH1C және ген ALDH2, митохондриялық альдегиддегидрогеназды кодтаушы гені барынша толық зерттелген [30].

ADH1B *47His rs1789891 аллелі үшін оның тасымалдаушылары жасы бойынша сәйкес келетін индивидтерден аз мөлшерде спиртті тұтынатынын көрсететін деректер алынды, бұл аллель болмаған, бірақ бұл аллельді тасымалдаушылардың тұтынылатын алкогольдің мөлшеріне әсер етуі ALDH2*504Lys-ден айтарлықтай әлсіз [31-32].

А ADH1B * 2 аллель азиаттар арасында жиі таралған және Азия және Еуропа популяцияларында алкогольизмнің дамуынан протективті рөл атқарады [33-36].

Таңдамалы генетикалық полиморфизмдер алкогольді тұтынудағы айырмашылықтарға байланысты, олардың ішінде альдегиддегидрогеназа (ALDH2) генінде rs671 ең ықпалды болып табылады. А rs671 аллелімен кодталған ALDH2 каталитикалық белсенді емес нұсқасы ацетальдегидтің баяу метаболизміне алып келеді, ол оның тасымалдаушыларында алкоголь қабылдауға төзімсіздік реакциясын тудырады [37-38].

Алкогольдің элиминация жылдамдығының айырмашылығы ферменттік жүйелердің генетикалық полиморфизміне байланысты. Алкоголь элиминациясына әсер ететін бірнеше гендер белгілі: ADH, RDH, CYP2E1 [39, 40]. Альдегиддегидрогеназа белсенділігі 504 қалыптағы амин қышқылымен анықталады: глутамин – белсенді түрі (ALDH2*1), лизин – белсенді емес (ALDH2*2). Адамның генотипінде АДГ (р.48His, с.143A, ADH1B*2) белсенді түрін және/немесе альдегиддегидрогеназаның (р. 504Lys, с.1510A, ALDH2*2) белсенді емес түрін кодтайтын аллельдің болуы жүректің айнуына, бас айналуына, бет терісінің гиперемиясы және т.б. симптомдар тудыратын альдегидтің концентрациясының ұлғаюына әкеледі, бұл алкогольдің сирек қолданылуына және оны аз мөлшерде қабылдауға себеп болып табылады. Кейбір зерттеушілер қызған адамдар жағымсыз иістен және алкогольизмнің дамуынан қорғалғанын көрсетті [41-43].

Алкогольге реакциядағы нәсілдік айырмашылықтардың болуы дәлелденген факт болып табылады, мысалы, Оңтүстік Азия нәсілінің адамдарын-

да этанолға төзімділігі төмендеген [44].

Жапондықтар мен қытайлықтардың шамамен 50%-ы ALDH2*2 тұқым қуалау есебінен альдегиддегидрогеназаның жетіспеушілігі бар, сондықтан оларда алкогольді қолдану кезінде флаш-синдром жиі байқалады. Бұл аллель бойынша гомозиготалар (ALDH2*2/2) оның төзімділігінің нашар болуына байланысты алкогольді сирек қолданады, бұл қандағы айналымдағы ацетальдегидтің жоғары концентрацияларымен байланысты. Гетерозигот ALDH2*1/2-де алкогольді асыра пайдалану гомозигот ALDH2*2/2-ге қарағанда аз мөлшерде алкоголь қолдану бауырдың жиі зақымдануына әкеледі. Еуропалықтар мен қара нәсілділерде аллель ALDH2*2 іс жүзінде жоқ [45-47].

ADH1B және ADH1C гені бауырда алкоголь метаболизмі үшін бастапқы ADH ферменттерін кодтайды. Аллель А rs1789891 ADH1B*47His генінің полиморфизмі каталитикалық белсенділіктің күшеюіне, қандағы ацетальдегидтің деңгейінің жоғарылауына, гиперемияға және алкогольизмнен қорғауға әкеледі [48]. Бірақ бұл аллель А rs1789891 ADH1B генінің полиморфизмі тек қана азиялық және еврей популяцияларында жоғары жиілікке ие, оларда маскүнемдіктен протективті рөл атқарады [49].

Альдегидтің қандағы концентрациясының жылдам өсуіне алып келетін А аллель rs2066701 генінің полиморфизмінің жиілігі әртүрлі халықтарда ерекшеленеді: финндерде – 0%, орыстарда – 6%, якуттарда – 16%, қытайлықтарда – 76%, тайвандықтарда – 86 %. Бұл көрсеткіш Оңтүстік-Шығыс Азияда жоғары – 30-50%. Жапонияда бұл аллель 2% маскүнемдерде және 44% маскүнем емес адамдарда анықталды. Маскүнемдікпен ауыратындар арасында ALDH2 гомозиготалар тіптен кездеспейді [50].

Маскүнемдік пен ALDH2 полиморфизм ассоциациясына байланысты қарама-қайшы нәтижелер алынған. S. Kimura және бөтен авторлар (2000) [51] rs671 генінің ALDH2 полиморфизмі Жапонияда алкогольизмнің даму қаупіне әсер ететінін көрсетті, ал Jaramillo, Priscilla C. және бөтен авторлар (2015) [52] жапондықтардан мұндай қауымдастықты таппады.

Шығыс Азияның түрлі популяцияларындағы ADH1B полиморфизмінің rs1789891 популяциялық жиіліктерінің сенімді айырмашылықтары этникалық қауымдасқан оң іріктеуді куәландырады. Боринская С. (2011) А аллель ADH1B *47His аллелінің геногеографиясы бойынша жарияланымдарда оның жиілігі Шығыс Қытайдан Батыс Қытайға дейін күрт төмендейтіндігі көрсетілген. Тибет платосы тұрғындарының а протективті аллелінің жиілігі 5%-ға жуық, Қытайдың солтүстік-батысындағы Синьцзян - Ұйғыр автономиялық ауданында – 20%-ға жуық. А аллель rs1789891 ADH1B полиморфизмінің жоғары жиілігі Эфиопиядағы еврей халқында – 38%; Йемен – 41%; орталық және Шығыс Еуропада – 27%; Италияда – 26%, Араб халқымен салыстырғанда (палестиналықтарда – 15,7%; кувейттерде – 9,4%) анықталған [53].

Маскүнемдіктің жалпы геномдық ассоциативті зерттеулері (GWAS) алкоголь метаболизмінің гендерінен тыс бірнеше рет қайталанатын локустарды анықтады. Еуропадан шыққан 47 501 адамды қамтитын GWAS алкоголь қолдануды зерттеулер алкогольді қолданумен байланысты KLB генінде rs11940694 сияқты қосымша локустарды тапты [54].

GWAS жүргізген талдаулардың нәтижелері А аллель rs671 генінің ALDH2 алколизммен ассоциациясын дәлелдеді, оның жиілігі ADH1B rs1789891 жағдайдағыдай Азия популяцияларында ең жоғары [55]. ALDH2 ацетальдегидтің катализін тежейді, бұл оның қанда жинақталуына әкеледі [56, 57] және А аллель rs1789891 гені ADH1B аллеліне қарағанда ALDH2 генінің аллелінің тасымалдауында айқын көрінетін тері қызаруының пайда болуына әкеледі.

Зерттеушілер гетерозиготты AG және гомозиготты AA генотипін тасымалдаушыларда алкогольді қабылдағаннан кейін қандағы ацетальдегидтің деңгейі СС қалыпты генотипімен салыстырғанда анық жоғары екенін көрсетті, бұл ALDH2 ферментінің белсенділігінің төмендеуімен байланысты [58].

А аллель полиморфты rs671 қолданылатын алкоголь мөлшеріне айтарлықтай әсер ететіні белгілі [59-61], бүкіл әлемде 540 миллион адам (әлемнің 8% халқы) А аллель rs 671 геннің ALDH2 полиморфизміне ие, ол ханьдар, жапондықтар мен кәрістерді қосқанда Шығыс Азия елдерінің тұрғындарының 45% кең таралған вариант болып табылады, бірақ басқа этникалық топтарда сирек кездеседі [62]. Генетикалық және эпидемиологиялық зерттеулер А/А rs671 ALDH2 гомозиготалық индивидуумдар алкогольді қолданумен байланысты бұзылыстардан толық қорғалғанын көрсетті, ал гетерозиготалық индивидуумдар ішінара қорғалады (шамамен 60%) [63].

Ким мен соавторлар (2010) 1032 корейлік сыналушыларды зерттеді және тексерілушілердің 86,5% алкогольдік тәуелділігі С аллель rs1789891 ADH1B немесе G rs 671 ALDH2 аллелінің тасымалдауымен байланысты деген қорытындыға келді [64].

Корей популяциясындағы жалпыгеномдық ассоциативті зерттеу алкогольмен байланысты генетикалық локустарды анықтады. Бұл есепке сәйкес, гендер, соның ішінде C12orf51, CCDC63, MYL2, OAS3, CUX2 және RPH3A, ALDH2 генімен жоғары теңсіздікті (LD) жағдайында және қолданылған алкоголь мөлшерімен байланысты. Гомозигот ALDH2 * 2 және гетерозиготында қандағы алкоголь деңгейі ALDH2 * 1 гомозиготына қарағанда 18,5 есе жоғары болды. ALDH2 полиморфизмдерінің рөлі, алкогольмен байланысты, корейлердегі денсаулық мәселелері атап өтіледі. Сонымен қатар, Шығыс Азия популяцияларында (қытай, жапон, корей және Тай) ALDH2 * 2 екі аллель иелену алкогольді қолданудың тоғыз есе азаюымен байланысты болды, ал ADH1B * 2 екі аллель иелену бес есе азаюмен байланысты болды [65-68].

Сол сияқты, ADH1B генінің С rs1789891 аллелі алкогольизм пайда болу қаупін арттыруы мүмкін, бұл

ретте этанол қандағы ацетальдегид концентрациясының елеулі ұлғаюынсыз ацетальдегидке дейін метаболизденеді. ADH1B-С және ALDH2-G жабайы аллельдері маскүнемдіктің дамуымен байланысын көрсеткен зерттеулер бар [69].

ADH гендерінің полиморфизмдері алкоголь тәуелділігіне әкелуі мүмкін. Африкадан шыққан және алкоголь метаболизмінің жоғары деңгейіне әкелетін шамамен төртінші зерттелген адамдардан табылған ADH1B*3 аллелі маскүнемдіктің отбасылық анамнезінің төмен ықтималдығымен байланысты болды, алкогольге оң жауап беру және алкогольмен байланысты туа біткен ақаулардан қорғау. Сол сияқты, тек афроамерикандықтарда идентификацияланған ALDH1A1*3 аллелі де алкогольизмнің даму мүмкіндігінің азаюына байланысты болуы ықтимал. Дегенмен, афроамерикандарда ADH және ALDH кодтайтын гендердің қосымша аллельдік вариацияларын анықтау үшін әрі қарай зерттеулер қажет және осы вариациялардың барлығы ферменттің функциясына қалай әсер ететіні және бұл әсерлер ішімдік ішу кезіндегі мінез-құлыққа және алкогольизм даму қаупіне қалай әсер ететіні егжей-тегжейлі зерттеу үшін қажет [70-73].

Алкоголизмнің нейрoанатомиялық, нейрoхимиялық және генетикалық зерттеулері этанолдың әсеріне серотонин, дофамин, глутамат, гамма-аминомай қышқылы мен опиоидты жолдардың қатысуын көрсетті. Генетикалық зерттеулер, оның ішінде GWAS ассоциациясын зерттеу бойынша жүргізілген тәжірибелер 5-HT 2 серотонин рецепторлары, DRD2 допамин рецепторы, триптофан-гидроксилаз және Y нейрoпептид этанолдың фармакодинамикалық әсеріндегі генетикалық қабылдағыштыққа арналған потенциалды нысана екенін көрсетеді [74].

Көптеген зерттеулерде маскүнемдіктің дамуындағы негізгі факторлардың бірі – дофамин нейромедиаторы болып табылады, ол, шамасы, лэззат алу сезімін тудыратындардың барлығына қатысты, сондай-ақ ішімдік қабылдауға да байланысты [75].

Е. Б. Юрьев, Л. М. Бердина, Э. К. Хуснутдинова (2007) «Алкоголизмнің генетикалық аспектілері» жұмысында полимеразды тізбекті реакция әдісімен дофамин тасымалдаушысының гені (MspI рестрикциялы полиморфизм және VNTR-полиморфизм), дофамин рецепторының D2-гені (TaqI A және NcoI рестрикциялы полиморфизмдер), дофамин рецепторының D3-рецепторының гені (BclI рестрикциялы полиморфизмдер) өткір алкогольдік психозбен ауыратын науқастарда және шартты сау ерлерде зерттелді. Дофамин жүйесі гендерінің бірі немесе белгілі бір генотиптердің комбинациясының бір немесе әртүрлі гендердің бірнеше полиморфтық локусы бойынша функционалдық ерекшеліктері дофамин нейромедиациясының жеткіліксіздігіне себепші болатын жедел алкогольдік психозды дамытуда рөл атқаруы мүмкін деген болжам айтылған [27]. Жұмыс авторлары әртүрлі этникалық

топ пациенттерін салыстырды: орыстар, татарлар, башқұрттар. Осы жұмыстың мәліметтері бойынша авторлар маскүнемдікке туа біткен бейімділіктің негізінде жекелеген науқастарда дофамин жүйесінің гендерінің бірінің функционалдық ерекшеліктері де, белгілі бір генотиптердің бір немесе әртүрлі гендердің бірнеше полиморфты локусы бойынша комбинациясы да жатуы мүмкін деп болжайды [76-78].

DRD3 генінің 25g>A және 5-HTT генінің 5-HTTLPR полиморфты локустарының якут пен эвенктердің бақылау топтары арасында таралуы бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтары анықталды [79,80]. Орыс, татар және башқұрттар арасында алкогольге тәуелділіктің қалыптасуында популяциялық айырмашылықтардың бар екендігін куәландыратын және орыс ұлтының еркектерінде жедел алкогольдік психозбен А2/А2 генотипінің ықтимал ассоциациясын көрсететін нәтижелер алынды. 35 жастан асқан башқұрт ұлтының науқастарында А1/А1 генотипінің үлесі мен А1 аллелінің жиілігінің нақты өсуі орын алады [27].

Генотипінде DRD2 генінің 6 интронындағы А SNP rs1076560 тәуекел аллелінің болуы маскүнемдігі бар жапондық пациенттерде 40,1%, ал бақылау тобында тек 34,0% ($P = 0,034$, $OR = 1,30$), бұл осы полиморфизмнің жапондық популяциядағы алкогольге тәуелділікке генетикалық үлесін растайды [81].

Mayer et al (2011), Sasabe et al., (2007) [81-82] зерттеулері бойынша DRD2 генінің rs1076560 полиморфизмі кокаин, алкогольді пайдаланумен және апиындық тәуелділікпен дәлелді байланыста екені анықталды. Осы тәуелділіктердің арасында айтарлықтай байланыс бар және тек бір психоактивті затқа тәуелді адамдарды сирек кездестіруге болады. Алкогольді қолдануға байланысты бұзылыстардың таралуы, бағалаулар бойынша кокаинге тәуелді адамдардың 89% - ын және опиоидтарға тәуелді адамдардың 74% - ын құрайды [83].

Біріккен Араб Әмірліктерінің тұрғындары арасынан шыққан маскүнемдерді зерттеу DRD2 rs1076560 SNP мен алкогольді шамадан қолдану арасында статистикалық маңызды байланысын растады [84], бірақ алкогольді бар польшалық емделушілерде осы SNP статистикалық маңызды болған жоқ ($p = 0,14$, $OR = 1,30$) [85].

Алкоголь мидың «нығайту жүйесін» ынталандыратыны белгілі. Серотониннің сигналдық жолына қатысатын ақуыздардың ең үлкен тобы серотонин рецепторларының тобымен ұсынылған, ол жеті топқа бөлінеді және 14 генмен кодталады. Ең зерттелген 5-HT 2 рецепторлардың сериясы, ол 5-HT2A, 5-HT2B және 5-HT2C құралған [86-87].

Cys23Ser (rs6318) полиморфизм функционалдық болып табылады; бұл ретте Ser 23 аллель Cys23 аллеліне қарағанда белсенді болып табылады [88-90]. 5-HT2C ақуызы эмоция, ұйқы, тәбет, қозғалыс белсенділігі, эндокриндік секреция және жыныстық функцияны реттеуге қатысатыны белгілі, бұл оның

психиатриялық аурулармен және көңіл-күйдің бұзылуымен ассоциациясына байланысты.

Зерттеулер көрсеткендей, rs6318 генінің полиморфизмі HTR2A бірнеше психикалық бұзылулармен (тұлғаның бұзылуы, ауыр үрейлі бұзылулар, шизофрения, суицидтер және басқа да елеулі психоздар) байланысты болды [91].

5-HT2A серотонин рецепторы орталық жүйке жүйесінің кең таралған рецепторы болып табылады. 5-HT2A рецепторлары дофамин нейротрансмиссиясын модульдейді, мидың барлық салаларында белсенді экспрессияланады және нашакорлықтағы кокаиннің ынталандырушы әсерлерін модульдейді [92-93].

5-HT2C генінің rs6318 полиморфизмін зерттеу нәтижелері алкогольизммен байланысы аз және кейде қарама-қайшы келеді [94-95]. HTR2A генінің rs6318 және rs2271537 генінің полиморфты нұсқалары бойынша генотиптеу TDO2 якуттарда алкогольизмнің дамуымен статистикалық маңызды ассоциацияларды көрсетпеді Сонымен қатар, жүргізілген популяциялық зерттеулер rs6318 HTR2C генінің полиморфизмінің статистикалық маңызды ассоциациясын, орыс ұлтында апиынды нашакорлық пен маскүнемдіктің даму қаупін анықтады [96].

Алынған қарама-қайшы нәтижелер полиморфты гендердің белгілі бір популяциялық жиілігінің, серотонинді рецепторлардың HTR2C генін қоса алғанда жинақталу ерекшеліктерін көрсетеді. Мысалы, әдеби мәліметтер бойынша, әлемнің түрлі популяцияларында rs6318*G аллель солтүстік-еуропадан және батыс еуропадан (CEU, НарМар) шыққан американдықтарда басым және 84,2% жағдайда кездеседі, Қытай (CHB, НарМар) және Жапония (JPT, НарМар) популяцияларында 96,7% және 94,3% құрайды. Африкалық популяцияларда rs 6318*G аллелі маңызды болып табылады, бірақ оның жиілігі аз және нигериялықтарда ғана (YRI, НарМар) 53,3% құрайды [97].

Беларусь зерттеушілері 5-HTTLPR генотипінің де, AG мен CG арасындағы қысқа және ұзын аллельдің де жиіліктерін бөлуде ешқандай айырмашылық болмағанын атап өтті. Алайда, ADS 5-HTTLPR генотиптері мен аллельдерінің таралу жиілігі алкогольге тәуелділік синдромының өршуіне байланысты айтарлықтай ерекшеленеді [98].

Маскүнемдікке бейімділіктің маңызды локустарының бірі β -Klotho (KLB) (rs11940694; $P = 9,2 \times 10^{-12}$) [99] болып табылады.

Авторлар AA rs11940694 генінің полиморфизмі бар пациенттер KLB генінің AG немесе GG генотиптері бар пациенттермен салыстырғанда алкоголь қолдануы төмен екенін көрсетті. Сондай-ақ, гетерозиготты AG генотипі бар емделушілер GG генотипі бар тасымалдаушылармен салыстырғанда алкогольді аз қолданады, бірақ AA генотипі бар емделушілермен салыстырғанда алкогольді қолданудың жоғары деңгейі анықталады. GG генотипінің қолайсыз аллеліне гомозиготты емделушілер AA немесе AG генотиптері бар пациенттермен салыстырғанда жоғары дозада ал-

коголь қабылдайды. Авторлар пациенттің алкогольді қолдану деңгейіне басқа да есепке алынбаған генетикалық және клиникалық факторлардың әсер етуі мүмкін екенін айтады [99, 100].

CADM2 генінің полиморфизмі rs9841829 бұған дейін GWAS зерттеулерде бөтен мінез-құлықтық фенотиптерде идентификацияланған [100], алкогольді қолдануды қоса алғанда, ақпаратты өңдеу жылдамдығы [101], ұрпақтардың саны және қауіпті мінез-құлық [102].

«Этникалық фактор» медициналық зерттеулерде, әсіресе геномдық медицинада ескерілуі керек [103].

Қорытынды

Ғылыми әдебиет мәліметтері бойынша ALDH2 генінің полиморфизмі G rs671 аллелі, ADH1B генінің аллелі A rs1789891; ADH1C генінің аллелі C rs698 алкогольизмнің дамуынан протективті әсерге ие, ALDH2 генінің полиморфизмі A rs671 аллелі мен ADH1B генінің A rs1789891 аллелі комбинациясы кезінде ең жоғары протективті әсерге ие болады.

Бар ғылыми әдебиеттерде CADM2 генінің rs9841829 полиморфизмінің, HTR2C генінің rs6318 полиморфизмінің және DRD2 генінің rs1076560 полиморфизмі әртүрлі популяцияларда алкогольизмнің дамуына қатысты генетикалық үлесі туралы мәліметтер тіптен аз, немесе бір-екі басылымдар ғана кездеседі. Бұл әрбір этникалық популяцияда осы генетикалық нұсқаларды тәуелсіз репликативті генотиптеу қажеттілігін растайды.

Қазақ популяциясындағы алкогольизмді молекулярлық-генетикалық зерттеу бұрын жүргізілмеген және осы аурудың дамуындағы неғұрлым маңызды кандидат гендердің полиморфтық нұсқаларын анықтау фундаменталды ғылым үшін де, практикалық медицина үшін де өзекті міндет болып табылады.

Генетикалық маркерлерді зерттеу және оларды анықтау аурудың сәтті верификациясы үшін үлкен перспективаға ие. Бұл тәуелділіктің даму қаупін бағалауға және генетикалық тәуекелі жоғары адамдар үшін түзету іс-шараларының стандарттарын әзірлеуге мүмкіндік береді.

Әдебиеттер тізімі/References:

1. Анохина ИП, Шамакина ИЮ. Фундаментальные механизмы зависимости от психоактивных веществ. Наркология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016:96–115. Anohina IP, Shamakina IYu. Fundamental'nye mehanizmy zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv. *Narkologija. Nacional'noe rukovodstvo. 2-e izd. M.: GJeOTAR-Media. 2016: 96–115. (In Russian)*
2. Кибитов АО. Болезни зависимости от психоактивных веществ как фармакогенетические заболевания. Вопросы наркологии. 2017;4-5:129–152. Kibitov AO. *Bolezni zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv kak farmakogeneticheskie zabolevaniya. Voprosy narkologii. 2017;4-5:129–152. (In Russian)*
3. Кибитов АО. Генетические и фармакогенетические аспекты наркологических заболеваний: профилактика, терапия, реабилитация. Вопросы наркологии. 2017;8:89–92. Kibitov AO. *Geneticheskie i farmakogeneticheskie aspekty narkologicheskikh zabolevanij: profilaktika, terapija, rehabilitacija. Voprosy narkologii. 2017;8:89–92. (In Russian)*
4. Foroud Tatiana, Edenberg Howard J, Crabbe John C. Genetic Research Who Is At Risk for Alcoholism? Alcohol research & health. 2010;33(1-2):64–75.
5. Matthew T Reilly, Antonio Noronha, David Goldman, George F.Koob Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacology. 1 August 2017;122:3–21.*
6. Кибитов АО. Генетика наркологических заболеваний: клинико-биологический феномен семейной отягощенности. Наркология. 2015;14(2):53–68. Kibitov AO. *Genetika narkologicheskikh zabolevanij: kliniko-biologicheskij fenomen semejnoy otjagoshhennosti. Narkologija. 2015;14(2):53–68. (In Russian)*
7. Кибитов АО. Фармакогенетический анализ как инструмент персонализации профилактических и реабилитационных программ в наркологии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016;2(91):24–30. Kibitov AO. *Farmakogeneticheskij analiz kak instrument personalizacii profilakticheskikh i reabilitacionnyh programm v narkologii. Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii. 2016;2(91):24–30. (In Russian)*
8. Николишин АЕ, Чупрова НА, Бродянский ВМ, Щурина АВ, Сулимов ГЮ, Ромашкин РА. Возможности прогноза темпа формирования и развития алкогольной зависимости: количественная оценка семейной отягощенности и уровень генетического риска. Практическая медицина. 2017;2.1(102):62–65. Nikolishin AE, Chuprova NA, Brodjanskij VM, Shhurina AV, Sulimov GJu, Romashkin RA. *Vozmozhnosti prognoza tempa formirovaniya i razvitiya alkogol'noj zavisimosti: kolichestvennaja ocenka semejnoy otjagoshhennosti i uroven' geneticheskogo riska. Prakticheskaja medicina. 2017;2.1(102):62–65. (In Russian)*
9. Николишин АЕ, Чупрова НА, Ромашкин РА, Соловьева МГ. Влияние генетических факторов на сроки формирования и развития алкогольной зависимости: семейная отягощенность и генетический риск. Вопросы наркологии. 2017;1:73–80. Nikolishin AE, Chuprova NA, Romashkin RA, Solov'eva MG. *Vlijanie geneticheskikh faktorov na sroki formirovaniya i razvitiya alkogol'noj zavisimosti: semejnaja otjagoshhennost' i geneticheskij risk. Voprosy narkologii. 2017;1:73–80. (In Russian)*
10. [Электронный ресурс] <http://www.1000genomes.org/>; [Elektronnyj resurs] <http://www.1000genomes.org/>; (In Russian)
11. Нашкенова А, Жамалиева Д, Жоллаушибекова А. КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова. Распространённость алкоголизма в Казахстане (обзор и интерпретация статистических данных) [Электронный ресурс]. - URL: <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/>. Nashkenova A, Zhamaliev D, Zholaushibekova A. *KazNMU im. S.D.Asfendijarova. Rasprostranjonnost' alkogolizma v Kazahstane (obzor i interpretacija statisticheskikh dannyh) [Elektronnyj resurs]. URL: https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2015/07/. (In Russian)*
12. Статистический сборник «Наркологическая помощь населению Республики Казахстан за 2016-2017 годы». Республиканский Научно-практический центр психического здоровья. Павлодар. 2018:28. *Statisticheskij sbornik «Narkologicheskaja pomoshh' naseleniju Respubliki Kazahstan za 2016-2017 gody». Respublikanskij Nauchno-prakticheskij centr psihicheskogo zdorov'ja. Pavlodar. 2018:28. (In Russian)*
13. Кущёв ДВ. Роль генетических и средовых факторов в формировании алкогольной зависимости у человека. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Белгород. 2012:18. Kushh'ov DV. *Rol' geneticheskikh i sredovyh faktorov v formirovanii alkogol'noj zavisimosti u cheloveka. Avtoreferat dissertacii na*

- soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Belgorod. 2012;18. (In Russian)
14. Яковлев АН, Бродянский ВМ, Щурина АВ, Ромашкин РА, Кибитов АО. Прогноз употребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением: черты характера и уровень генетического риска развития химической зависимости. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(11-2):9–12. *Jakovlev AN, Brodjanskij VM, Shhurina AV, Romashkin RA, Kibitov AO. Prognoz upotreblenija narkotikov podrostkami s additivnym povedeniem: cherty haraktera i uroven' geneticheskogo riska razvitiya himicheskoj zavisimosti. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2016;116(11-2):9–12. (In Russian)*
 15. Кибитов АО. ДНК-диагностика генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках медико-генетического консультирования: основные принципы и опыт пилотного проекта. Вопросы наркологии. 2012;5:118–132. *Kibitov AO. DNK-dagnostika geneticheskogo riska razvitiya narkologicheskikh zabolevanij v ramkah mediko-geneticheskogo konsul'tirovanija: osnovnye principy i opyt pilotnogo proekta. Voprosy narkologii. 2012;5:118–132. (In Russian)*
 16. Ненастьева АЮ, Винникова МА, Кибитов АО, Адамян ВА. Влияние уровня генетического риска развития зависимости на клиническую картину наркологических заболеваний. Материалы VI национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии. Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее, г. Уфа, 18–20 мая 2016 г. под ред. З.И. Кекелидзе. М.: ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2016;232–233. *Nenast'eva AJu, Vinnikova MA, Kibitov AO, Adamjan VA. Vlijanie urovnja geneticheskogo riska razvitiya zavisimosti na klinicheskiju kartinu narkologicheskikh zabolevanij. Materialy VI nacional'nogo kongressa po social'noj psihiatrii i narkologii. Obshhestvennoe psihicheskoe zdorov'e: nastojashhee i budushhee, g. Ufa, 18–20 maja 2016 g. pod red. Z.I. Kekelidze. M.: FMICPN im. V.P. Serbskogo, 2016;232–233. (In Russian)*
 17. Patriquin M, Bauer I, Soares J, Graham D, Nielsen D. Addiction pharmacogenetics. *Psychiatric Genetics*. 2015;25(5):181–193.
 18. Bishop T, Sham P. Analysis of multifactorial disease. BIOS Ltd. 2000;345.
 19. Кальина НР. Полиморфизм генов метаболизма этанола в населении Евразии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва. 2010;20. *Kal'ina NR. Polimorfizm genov metabolizma jetanola v naselenii Evrazii. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskikh nauk. Moskva. 2010;20. (In Russian)*
 20. Кибитов АО. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина. Вопросы наркологии. 2013;6:60–80. *Kibitov AO. Klinicheskaja genetika narkologicheskikh zabolevanij: rol' genov sistemy dofamina. Voprosy narkologii. 2013;6:60–80. (In Russian)*
 21. Mendrick DL, Schnackenberg L. Genomic and metabolomic advances in the identification of disease and adverse event biomarkers. *Biomarkers in Med*. 2009;3(5):605–15.
 22. Кибитов АО, Бродянский ВМ, Чупрова НА, Шувалов СА. Генетические маркеры для клинического прогноза вариантов формирования, развития и течения наркологических заболеваний: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы, г. Казань. СПб.: Альта Астра, 2015;390–391. *Kibitov AO, Brodjanskij VM, Chuprova NA, Shuvalov SA. Geneticheskie markery dlja klinicheskogo prognoza variantov formirovanija, razvitiya i techenija narkologicheskikh zabolevanij: materialy Vserossijskoj nauch.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem. Psihiatrija na jetapah reform: problemy i perspektivy, g. Kazan'. SPb.: Al'ta Astra, 2015;390–391. (In Russian)*
 23. Беляева НВ. Частота генетических мутаций и полиморфизм генов метаболизма этанола при хроническом алкогольном панкреатите. Сучасна гастроентерология. 2014;4(78): *Beljaeva NV. Chastota geneticheskikh mutacij i polimorfizm genov metabolizma jetanola pri hronicheskom alkogol'nom pankreatite. Suchasna gastroenterologija. 2014;4(78): (In Russian)*
 24. Анохина ИП, Шамакина ИЮ. Фундаментальные механизмы зависимости от психоактивных веществ. Наркология. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016;96–115. *Anohina IP, Shamakina IJu. Fundamental'nye mehanizmy zavisimosti ot psichoaktivnyh veshhestv. Narologija. Nacional'noe rukovodstvo. 2-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2016;96–115. (In Russian)*
 25. Шангареева ЗА, Викторова ТВ, Насыров ХМ. Значение полиморфизма ферментов метаболизма этанола в развитии алкогольного поражения печени. Гепатология. 2004;1:64. *Shangareeva ZA, Viktorova TV, Nasyrov HM. Znachenie polimorfizma fermentov metabolizma jetanola v razviii alkogol'nogo porazhenija pečeni. Gepatologija. 2004;1:64. (In Russian)*
 26. Bujarski S, Lau AS, Lee SS, Ray LA. Genetic and environmental predictors of alcohol use in Asian American young adults. *J Stud Alcohol Drugs*. 2015;76:690–699.
 27. Юрьев ЕБ, Бердина ЛМ, Хуснутдинова ЭК. Генетические аспекты алкоголизма. Ученые записки Казанского государственного университета. 2007;149(2):148–156. *Jur'ev EB, Berdina LM, Husnutdinova Ek. Geneticheskie aspekty alkogolizma. Uchenye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta. 2007;149(2):148–156. (In Russian)*
 28. Кущева НС. Оценка роли генетических и средовых факторов в формировании алкогольных психозов у человека. Белгород. 2013;22. *Kushheva NS. Ocenka roli geneticheskikh i sredovyh faktorov v formirovanii alkogol'nyh psihozov u cheloveka. Belgorod. 2013;22. (In Russian)*
 29. Waters AB, Sawyer KS, Gansler DA. White matter connectometry among individuals with self-reported family history of drug and alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*; 2019.206.107710. DOI 10.1016/j.drugalcdep.2019.107710
 30. Ong Hing-Huat, Khor Foong-Vai, Balasupramaniam Kausalyah. Genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes and their association with alcoholism risk, personality and anthropometric traits among Malaysian university students. 2018;23.1:2 160–170.
 31. Michael V Osier, Andrew J Pakstis, Himla Soodyall, David Comas, David Goldman et.al. A Global Perspective on Genetic Variation at theADHGenes RevealsUnusual Patterns of Linkage Disequilibrium and Diversity. *Am. J. Hum. Genet*. 2002;71:84–99.
 32. Ayhan Yavuz, Gurel Seref Can, Karaca Ozgur. Association between ADH1C and ALDH2 polymorphisms and alcoholism in a Turkish sample. *NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY*. 2015;69(3):233–239.
 33. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World Journal of Hepatology* 2012 Mar 27;4(3):81–90. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.81 PMID: 2248926
 34. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology*. 2006. Feb;43(2):352–361. PMID: 16440362
 35. Yukawa Y, Muto M, Hori K, Nagayoshi H, Yokoyama A, Chiba T, et al. Combination of ADH1B*2/ ALDH2*2 polymorphisms alters acetaldehyde-derived DNA damage in the blood of Japanese alcoholics. *Cancer Science*. 2012 Sep; 103(9):1651–1655. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02360.x PMID: 22703580
 36. Amar Pecikoza, Lejla Lasic, Gabrijela Radosavljević, Anesa Ahatović Frequency of ADH1B RsaI (rs2066701) single nucleotide polymorphism in a population of Bosnia and Herzegovina. *Genetics&Applications*. 2018;2(2):28–34. DOI: 10.31383/ga.vol2iss2p
 37. Johnson Emma C, St Pierre Celine L, Meyers Jacquelyn L. The Genetic Relationship Between Alcohol Consumption and Aspects of Problem Drinking in an Ascertained Sample. *Alcoholism-clinical and experimental research*. 2019;43,1:6:1113–1125.
 38. Par Alajos. Par Gabriella Alcoholic liver disease: the roles of genetic-epigenetic factors and the effect of abstinence. *Orvosi hetilap*. 2019;160.1:14:524–532.
 39. Yokoyama Akira, Kamada Yoko, Imazeki Hiromi. Effects of ADH1B and ALDH2 Genetic Polymorphisms on Alcohol Elimination Rates and Salivary Acetaldehyde Levels in Intoxicated Japanese Alcoholic Men. *Alcoholism-clinical and experimental research*. 2016;40.1:6:1241–1250.
 40. Domtnguez-Muxoz JE. Latest advances in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol*. 2013;36(2):86–89.
 41. Bach Patrick, Zois Evangelos, Vollstaedt-Klein Sabine. Association of the alcohol dehydrogenase gene polymorphism rs1789891 with

- gray matter brain volume, alcohol consumption, alcohol craving and relapse risk. *Addiction Biology*. 2019;24.1:110–120.
42. Edenberg Howard J, McClintick Jeanette N. Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review. *Alcoholism-clinical and experimental research*. 2018;42.1:2281–2297.
 43. Chiang Chien-Ping, Lai Ching-Long, Lee Shiao-Pieng. Ethanol-metabolizing activities and isozyme protein contents of alcohol and aldehyde dehydrogenases in human liver: phenotypic traits of the ADH1B*2 and ALDH2*2 variant gene alleles. *Pharmacogenetics and genomics*. 2016;26.1:184–195.
 44. Eng MY, Luczak SE, Wall TL. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):22–27.
 45. Yukawa Y, Muto M, Hori K, Nagayoshi H, Yokoyama A, Chiba T, et al. Combination of ADH1B*2/ALDH2*2 polymorphisms alters acetaldehyde-derived DNA damage in the blood of Japanese alcoholics. *Cancer Sci*. 2012;103:1651–1655.
 46. Ota M, Hisada A, Lu X, Nakashita C, Masuda S, Katoh T. Associations between aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) genetic polymorphisms, drinking status, and hypertension risk in Japanese adult male workers: a case-control study. *Environ Health Prev Med*. 2016;21:1–8.
 47. Yin G, Naito M, Wakai K, Morita E, Kawai S, Hamajima N, et al. ALDH2 polymorphism is associated with fasting blood glucose through alcohol consumption in Japanese men. *Nagoya J Med Sci*. 2016;78:183–193.
 48. Polimanti Renato, Gelernter Joel. ADH1B: From alcoholism, natural selection, and cancer to the human phenome. *American Journal of Medical genetics Part B-Neuropsychiatric genetics*. 2018;177.1:2:113–125.
 49. Bach Patrick, Zois Evangelos, Vollstaedt-Klein Sabine. Association of the alcohol dehydrogenase gene polymorphism rs1789891 with gray matter brain volume, alcohol consumption, alcohol craving and relapse risk. *Addiction Biology*. 2019;24.1:110–120.
 50. Mounzer R, Whitcomb DC. Genetics of acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(5):544–551.
 51. Kimura S, Okabayashi Y, Inushima K, Kochi T, Yutsudo Y, Kasuga M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms in Japanese patients with alcohol-induced chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci*. 45, 2013–2017. 10.1023/A:1005650902961
 52. Jaramillo Priscilla C, Fuentes Katterina, Cortes Carla, et al. Interaction between rs671 polymorphism of the ALDH2 gene and Alcohol Consumption in Chilean Individuals. *International journal of morphology*. 2015;33(1):68–72.
 53. Боринская СА, Ким АА, Калына НР, Ширманов ВИ, Кошечкин ВА, Янковский НК. Геногеографическое распределение частот аллелей генов метаболизма алкоголя и возможные факторы его формирования. *Экологическая генетика*. 2011;9(3): *Borinskaja SA, Kim AA, Kal'ina NR, Shirmanov VI, Koshechkin VA, Jankovskij NK. Genogeograficheskoe raspredelenie chastot allelej genov metabolizma alkogolja i vozmozhnye faktory ego formirovanija. Jekologicheskaja genetika*. 2011;9(3):
 54. Clarke T-K, Adams MJ, Davies G, Howard DM, Hall LS, Padmanabhan S, Murray AD, Smith BH, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Deary IJ, and McIntosh AM. Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112 117).
 55. Li Dawei, Zhao Hongyu, Gelernter Joel. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *HUMAN GENETICS*. 2012;131(5):725–737.
 56. Ong Hing-Huat, Khor Foong-Vai, Balasupramaniam Kausalyah. Genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes and their association with alcoholism risk, personality and anthropometric traits among Malaysian university students. *PSYCHOLOGY HEALTH & MEDICINE*. 2018;23(2):160–170.
 57. Bach P, Zois E, Vollstaedt-Klein S, Kirsch M, Hoffmann S, Jorde A, Frank J, Charlet K, Treutlein J, Beck A, Heinz A, Walter H, Rietschel M, Kiefer F. Association of the alcohol dehydrogenase gene polymorphism rs1789891 with gray matter brain volume, alcohol consumption, alcohol craving and relapse risk. *Addict Biol*. 2019 Jan;24(1):110–120. doi: 10.1111/adb.12571. Epub 2017; Oct 23. PMID:29058369
 58. Zhao Y, Wang C. Glu504Lys single nucleotide polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 gene and the risk of human diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:174050.
 59. Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40:1047–1055.
 60. Takeuchi F, Isono M, Nabika T, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Yamori Y, Fujioka A. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circulation Journal*. 2011;75:911–918.
 61. Yang X, Lu X, Wang L, Chen S, Li J, Cao J, Chen J, Hao Y, Li Y, Zhao L. Common variants at 12q24 are associated with drinking behavior in Han Chinese. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97:45–551.
 62. Malhotra Savita, Basu Debasish, Khullar Madhu. Candidate genes for alcohol dependence: A genetic association study from India. *Indian journal of medical research*. 2016;144:688–695.
 63. Jiang Shupeng, Tong Yongqing, Qiao Bin. Simple and reliable genotyping of ALDH2 rs671 in the patients with acute alcoholism intoxication using Tetra-Primer ARMS PCR. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2017;10.1:3:5649–5655.
 64. Sie-Kyeong Kim, Sang-Ick Lee, Chul-Jin Shin, Jung-Woo Son, and Gawon Ju The Genetic Factors Affecting Drinking Behaviors of Korean Young Adults with Variant Aldehyde Dehydrogenase 2. *GenotypePsychiatry Investig*. 2010;7(4):270–277. doi: 10.4306/pi.2010.7.4.270
 65. Mysore Ashok V. Need for power in genetic explorations of alcoholism in India. *Indian journal of medical research*. 2016;144:653–655.
 66. He L, Deng T, Luo H. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism and the risk of alcoholic liver cirrhosis among East Asians: a meta-analysis. *Yonsei Med J*. 2016;57:879–884.
 67. Park JE, Choi TY, Ryu Y, Cho SI. The relationship between mild alcohol consumption and mortality in Koreans: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2015;15:918.
 68. Buscemi L, Turchi C. An overview of the genetic susceptibility to alcoholism. *Med Sci Law* 2011;51 Suppl 1:S2–S6.
 69. Amitava Dasgupta Polymorphism of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase Genes that may Increase the Risk of Developing Alcohol Use Disorder. *Alcohol and its Biomarkers. Genetic Aspects of Alcohol Metabolism and Drinking Behavior*. 2015.- Ph.D.
 70. Denise M. Scott, Robert E. Taylor Health-related effects of genetic variations of alcohol-metabolizing enzymes in african americans. *Alcohol res health*. 2007;30(1):18–21.
 71. Edenberg HJ, Xuei X, Chen HJ, et al. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: A comprehensive analysis. *Human Molecular Genetics*. 2006;15:1539–1549.
 72. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, et al. Diplotype trend regression analysis of the ADH gene cluster and the ALDH2 gene: Multiple significant associations for alcohol dependence. *American Journal of Human Genetics*. 2006;78:973–987.
 73. Li Ju-yi, Wu Jin-hu, Zhang Yan TaqMan Real-Time Polymerase Chain Reaction and Pyrosequencing using Single Nucleotide Polymorphism Protocol for Rapid Determination of ALDH2*2 in a Chinese Population. *Tropical journal of pharmaceutical research*. 2015;14.1:9:1679–1684.
 74. Иванов ВН, Трубникова ЕВ, Кущёва НС, Кушёв ДВ. Полиморфизм генов ферментов метаболизма этанола А1ВН2, АВН1С, АВН4 и СУР2Е1 и риск развития алкогольной зависимости в русской популяции Центрально-Черноземного региона. *Наркология*. 2012;7:56–61. *Ivanov VN, Trubnikova EV, Kushhijova NS, Kushjov DV. Polimorfizm genov fermentov metabolizma jetanola A1VN2, AVN1S, AVN4 i SUR2E1 i risk razvitija alkogol'noj zavisimosti v russskoj populjacii Central'no-Cernozemnogo regiona. Narkologija*. 2012;7:56–61. (In Russian)
 75. Кибитов АО. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2013;49с.

- Kibitov AO. *Molekuljarno-geneticheskij profil' dofaminovoj nejromediatornoj sistemy pri alkogolizme i geroinovoj narkomanii. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. Moskva, 2013;49s. (In Russian)*
76. Agrawal A, Grant JD, Littlefield A, Waldron M, Pergadia ML, Lynskey MT, Madden PA, Todorov A, Trull T, Bucholz KK, Todd RD, Sher K, Heath AC. Developing a quantitative measure of alcohol consumption for genomic studies on prospective cohorts. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2009;70:157–168.
 77. Karpyak V, Biernacka J, Weg M et al. Interaction of SLC6A4 and DRD2 polymorphisms is associated with a history of delirium tremens. *Addiction Biology*. 2010;15(1):23–34.
 78. Dragan WŁ, Oniszczenko W, Czernski PM, Dmitrzak-Weglarz M. [Family-based association study of dopaminergic genes polymorphisms and EAS temperamental traits]. *Psychiatr Pol* 2013;47:185–195.
 79. Куличкин СС. Молекулярно-генетическое изучение наследственной предрасположенности к развитию хронического алкоголизма в популяциях якутов и эвенков Республики Саха (Якутия). Автореферат. Уфа, 2009;26с. *Kulichkin SS. Molekuljarno-geneticheskoe izuchenie nasledstvennoj predraspolozhennosti k razvitiyu hronicheskogo alkogolizma v populjacijah jakutov i evenkov Respubliki Saha (Jakutija). Avtoreferat. Ufa, 2009;26s. (In Russian)*
 80. Соловьева МГ, Николишин АЕ, Щурина АВ, Чупрова НА. Протективный эффект аллеля DEL (RS45460698) гена бета-субъединицы 5-HT₃ рецептора (HTR3B) в отношении риска развития зависимости от алкоголя, но не зависимости от опиатов. Вопросы наркологии. 2017;9:75–88. *Solov'eva MG, Nikolishin AE, Shhurina AV, Chuprova NA. Protektivnyj jeffekt allelja DEL (RS45460698) gena beta-sub#ediny 5-HT3 receptora (HTR3B) v otnoshenii riska razvitija zavisimosti ot alkogolja, no ne zavisimosti ot opiatov. Voprosy narkologii. 2017;9:75–88. (In Russian)*
 81. Moyer RA, Wang D, Papp AC, Smith RM, Duque L, Mash DC, Sadee W. Intronic polymorphisms affecting alternative splicing of human dopamine D2 receptor are associated with cocaine abuse. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:753–62.
 82. Sasabe T, Furukawa A, Matsusita S, Higuchi S, Ishiura S. Association analysis of the dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 in alcoholic patients. *Neuroscience letters*. 2007;412:139–42.
 83. Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and alcohol dependence*. 2005;80:105–16.
 84. Anokhin P, Shagiakhmetov F, Ustyugov A, Shamakina I. Alcohol during adolescence influences alcohol-related behavior and expression of genes responsible for dopamine synaptic availability but not dopamine synthesis. *FENS Forum of Neuroscience Copenhagen, Denmark*. 2016 July 2-6;138.
 85. Malecka I, Jasiewicz A, Suchanecka A, Samochowiec J, Grzywacz A. Association and family studies of DRD2 gene polymorphisms in alcohol dependence syndrome. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej*. 2014;68:1257–1263.
 86. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(Pt 1):2375–2397.
 87. Соловьева МГ, Николишин АЕ, Щурина АВ, Чупрова НА. Протективный эффект аллеля DEL (RS45460698) гена бета-субъединицы 5-HT₃ рецептора (HTR3B) в отношении риска развития зависимости от алкоголя, но не зависимости от опиатов. Вопросы наркологии. 2017;9:75–88. *Solov'eva MG, Nikolishin AE, Shhurina AV, Chuprova NA. Protektivnyj jeffekt allelja DEL (RS45460698) gena beta-sub#ediny 5-HT3 receptora (HTR3B) v otnoshenii riska razvitija zavisimosti ot alkogolja, no ne zavisimosti ot opiatov. Voprosy nar-kologii. 2017;9:75–88. (In Russian)*
 88. Zhang J, Shen Y, He G, Li X, Meng J, Guo S, et al. Lack of association between three serotonin genes and suicidal behavior in Chinese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:467–471.
 89. Serretti A, Calati R, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Rujescu D. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *J Psychiatr Res*. 2009;43:519–525.
 90. Molina-Guzman G, Gonzalez-Castro TB, Hernandez Diaz Y, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop IE, Guzman-Priego CG, et al. Gender differences in the association between HTR2C gene variants and suicidal behavior in a Mexican population: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:559–566.
 91. Gonzalez-Castro TB, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop I, Pool Garcia S, Genis A, Nicolini H, et al. Association of 5HTR1A gene variants with suicidal behavior: case-control study and updated meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1665–1672.
 92. Стояк ВА. Полиморфизм генов серотонинового обмена у больных алкоголизмом с антисоциальным поведением II Современные проблемы психических расстройств. Томск. 2010;102–103. *Stojak VA. Polimorfizm genov serotoninovogo obmena u bol'nyh alkogolizmom s antisocial'nym povedeniem II Sovremennye problemy psichicheskikh rasstrojstv. Tomsk. 2010;102–103. (In Russian)*
 93. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther*. 2007;113(2):296–320.
 94. Marcinkiewicz Catherine A, Lowery-Gionta Emily G, Kash Thomas L. Serotonin's Complex Role in alcoholism: Implications for Treatment and Future Research. *Alcoholism-clinical and experimental research*. 2016;40(6):1192–1201.
 95. Fink KB, Gothert M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev*. 2007;59(4):360–417.
 96. Ахмадеева ГН. Роль генов системы метаболизма моноаминов в развитии болезни паркинсона и её нейрорпсихологических проявлений. Диссертация, Москва, 2017. *Ahmadeeva GN. Rol' genov sistemy metabolizma monoaminov v razvitii bolezni parkinsona i ejo nejropsihologicheskikh projavlenij. Dissertacija, Moskva, 2017. (In Russian)*
 97. [Электронный ресурс]. National Center for Biotechnology Information. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6318 [Jelektronnyj resurs]. *National Center for Biotechnology Information*. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=6318 (In Russian)
 98. Kapitau Andrei, Goloenko Inessa, Obyedkov Victor. Serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) determines progredience of alcohol dependence in Belarusian young males. *Advances in Medical sciences*. 2019;64.1:169–173.
 99. Gunter Schumann, Chunyu Liub, Paul O'Reillya, He Gaoe, Parkyong Songg et.al. KLB is associated with alcohol drinking, and its gene product β-Klotho is necessary for FGF21 regulation of alcohol preference. *PNAS*. 2016;113(50):14372–14377.
 100. Clarke TK, Adams MJ, Davies G, Howard DM, Hall LS, Padmanabhan S, et al. Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112 117). *Molecular Psychiatry*. 2017;22(10):1376–1384.
 101. Ibrahim-Verbaas CA, Bressler J, Dobbins S, Schuur M, Smith AV, Bis JC et al. GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene. *Mol Psychiatry*. 2016;21:189–197. doi:10.1038/mp.2015.37. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 102. Day FR, Helgason H, Chasman DI, Rose LM, Loh PR, Scott RA et al. Physical and neurobehavioral determinants of reproductive onset and success. *Nat Genet*. 2016;48:617–623.
 103. Степанов ВА. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. *ACTA NATURAE*. 2010;2.4(7):18–34. *Stepanov VA. Genomy, populjacji, bolezni: jetnicheskaja genomika i personificirovannaja medicina. ACTA NATURAE*. 2010;2.4(7):18–34. (In Russian)