

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗЛИЧИЕ ЭФФЕКТОВ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА НА ОРГАНИЗМ
(обзор)**

Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Лапина Н.В.,
Бабкин А.В., Бердинских И.С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1
Тел. (812) 567-91-66, E-mail: institute@toxicology.ru*

Резюме. В обзоре рассмотрены генетические особенности, определяющие различие эффектов воздействия этанола на организм. Обсуждается значение генов, кодирующих ферменты метаболизма этанола и рецепторы нейромедиаторов. Проанализированы полиморфизмы генов, уровень их экспрессии на предмет наличия ассоциации с риском развития различных патологических состояний организма. Анализ данных, приведенных в обзоре, позволяет сделать вывод о том, что реакция организма на депримирующее действие этанола, вероятнее всего, генетически детерминирована. К актуальным направлениям исследований, стоит отнести работы по поиску связи генетических особенностей с вариабельностью ответов организма при острой интоксикации этанолом.

Ключевые слова: этанол, ген, полиморфизм, экспрессия, нейромедиатор, алкогольная зависимость, толерантность, интоксикация.

**THE GENETIC FACTORS, WHICH DEFINE THE DIFFERENT ACTION'S
EFFECTS OF ETHANOL FOR AN ORGANISM
(review)**

Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Ju., Ivanov M.B., Kashuro V.A., Lapina N.V.

Babkin A.V., Berdinskih I.S.

Federal State Scientific Institution «Institute of Toxicology Federal Medico-Biological Agency»

Russia, 192019, Saint Petersburg, ul Bekhtereva, 1,

Tel.(812) 567-91-66, E-mail: institute@toxicology.ru

Abstract. In the review are examined the genetic factors, which define the different action's effects of ethanol for an organism. We're talking about the meaning of genes which encode ethanol metabolism's ferments and receptors for neurotransmitters. Here were examined the polymorphisms genes, their level of expression as an association with risk of various pathological organism's conditions. After analyzing the data this review we may make a conclusion more likely that reaction of the organism under the ethanol influence are determined genetically. Research for topical areas should include search connection the genetic characteristics with variability of the organism's response in acute ethanol intoxication.

Key words: ethanol, gene, polymorphism, expression, neurotransmitter, alcohol dependence, tolerance, intoxication.

Введение. В настоящее время потребление алкоголя и отравления им остаются одними из наиболее актуальных социальных, общебиологических и медицинских проблем. Ежегодно не менее 2,5 миллионов человек в мире погибают из-за употребления алкоголя, при этом в России потребление алкоголя является причиной смерти каждого пятого мужчины [1]. Только в период с 2000 по 2008 гг. вследствие алкоголизма Россия потеряла 606708 мужчин и 209636 женщин, т.е. более 800 тысяч человеческих жизней [2]. Кроме того, острые отравления этанолом прочно удерживают первое место в структуре всех смертельных отравлений. Наблюдается «омоложение» контингента пострадавших и увеличение количества женщин с острой алкогольной интоксикацией (ОАИ). Так, в 2008 году вклад этих отравлений, в общие показатели алкогольной смертности в РФ,

составил: 62,2 % у девушек и 68,0 % у юношей в возрасте до 20 лет; 29,9 % у женщин и 41,8 % у мужчин младших трудоспособных возрастов (20-39 лет); 26,8 % у женщин и 34,4 % у мужчин старших трудоспособных возрастов (40-59 лет) и менее 30 % у населения пожилых возрастов (60 лет и старше) [2].

Известно, что употребление алкоголя с пищевыми целями может вызывать у человека легкое чувство эйфории, характеризующееся приподнятым настроением и раскованностью. Однако при увеличении дозы этанола начинают появляться признаки алкогольного отравления. К одному из главных нарушений при интоксикациях этиловым спиртом относится угнетение деятельности центральной нервной системы (ЦНС).

При легких отравлениях этанолом, как правило, отмечается нарушение психической деятельности, возбуждение, учащение сердечных сокращений, умеренное повышение артериального давления, головокружение, тошнота, рвота. При тяжелых отравлениях происходят более глубокие нарушения деятельности ЦНС вплоть до потери сознания. К одному из серьезных типов угнетения сознания при отравлении этанолом относят коматозные состояния, характеризующиеся разной степенью тяжести. В медицине принято различать три основных стадии развития алкогольной комы. Первая стадия (поверхностная) характеризуется потерей сознания, гипертономусом мышц конечностей, возникновением тризма жевательной мускулатуры и фибрилляцией мышц. На второй (средней) стадии значительно снижается кровяное давление, мышечный тонус и естественные сухожильные рефлексы исчезают. При самой глубокой (третьей) стадии алкогольной комы мышечный тонус и естественные сухожильные рефлексы исчезают, дыхание становится аритмичным, редким [3].

В ряде исследований показано, что формирование восприимчивости к депримирующему действию этанола, развитие алкогольной зависимости, а также степень тяжести алкогольной комы зависят не только от дозы, путей поступления алкоголя, но и от индивидуальных характеристик организма [4, 5, 6].

В литературе широко обсуждается существенная роль генетических факторов (полиморфизмов генов и уровня их экспрессии) в формировании толерантности к воздействию этанола [7, 8]. Данный обзор посвящен обсуждению влияния генетических особенностей на развитие эффектов, возникающих при употреблении этанола.

Гены, определяющие индивидуальный ответ при действии этанола на организм. Этанол, обладающий первичным депримирующим действием, сочетает в себе

свойства как естественного [метаболита](#) организма человека (в малых концентрациях), так и токсичного [ксенобиотика](#) [9]. Малая диссоциация и слабая поляризация небольших молекул позволяют этанолу легко проникать через биологические мембраны, быстро распределяться по органам, тканям и оказывать негативное влияние практически на все системы организма.

Биотрансформация этанола является сложным процессом, который осуществляется с помощью различных биохимических путей [10]. Различные ферменты и нейромедиаторы напрямую или опосредованно могут влиять на развитие алкогольной зависимости, толерантности, а также вовлекаться в ответную реакцию организма на алкогольную интоксикацию [11, 12]. Поэтому очень важным является изучение генов, кодирующих как ферменты метаболизма этанола, так и рецепторы, транспортеры нейромедиаторов. Остановимся на рассмотрении генов этих двух групп.

Гены, кодирующие ферменты метаболизма этанола. Биотрансформация алкоголя, введенного в организм, на 75-98 % происходит в печени. Превращение этанола осуществляется тремя путями, в том числе с образованием токсического метаболита – ацетальдегида [10, 13, 14].

К настоящему времени достаточно хорошо известны основные пути метаболизма этанола в организме млекопитающих. У человека около 90 % поступившего в организм этанола разлагается в печени по окислительному и неокислительному метаболическим путям [7]. Нельзя не отметить, что ферментные системы метаболизма спиртов исследованы достаточно детально. Главными ферментами, метаболизирующими этанол, являются алкогольдегидрогеназы (ADH [К. Ф. 1.1.1.1]), ацетальдегиддегидрогеназы (ALDH [К. Ф. 1.2.1.3]), цитохром P450 класса 2E1 (CYP2E1 [К. Ф. 1.14.14.1]). Каталаза (CAT [К. Ф. 1.11.1.6]) и ксантиноксидаза (КО [К. Ф. 1.2.3.2]) также вовлечены в окисление этанола, но играют меньшую роль.

Первый путь метаболизма связан с действием двух ферментов – алкогольдегидрогеназы (ADH) и альдегиддегидрогеназы (ALDH). Эти энзимы осуществляют окисление от 80 до 90 % экзогенного спирта. Вначале алкогольдегидрогеназа окисляет этанол в ацетальдегид, который альдегиддегидрогеназа превращает в ацетат, разлагающийся в дальнейшем до нетоксичных продуктов - диоксида углерода и воды [15].

Второй путь (НАДФ·Н-зависимый) обеспечивает превращение от 10 до 25 % поступившего в организм этанола и происходит при участии микросомальной системы, включающей флавопротеид, цитохром P450 и фосфатидилхолин. При хроническом алкоголизме окисление этанола ускоряется на 50-70 % за счет индукции цитохрома P450 с гипертрофией эндоплазматического ретикулума.

Третий путь окисления этанола до ацетальдегида происходит с участием каталазы и перекиси водорода, по нему метаболизируется до 5 % спирта [16].

В ряде исследований показано, что основными генетическими маркерами предрасположенности к алкогольной зависимости являются полиморфизмы генов, кодирующих алкогольдегидрогеназу и альдегиддегидрогеназу [5, 11].

У человека известны семь генов алкогольдегидрогеназ, расположенных на небольшом участке хромосомы 4q21-23 и кодирующих субъединицы α , β_1 , β_2 , β_3 , γ_1 , γ_2 , π , χ и μ (или σ). Это гены ADH1A, ADH1B*1, ADH1B*2, ADH1B*3, ADH1C*1, ADH1C*2, ADH4, ADH5 и ADH7 [17]. Полиморфизм Arg48His (rs1229984) гена ADH2B с функциональной точки зрения считается наиболее важным для изучения. Обнаружено, что фермент, кодируемый аллелем *A (*His), обладает повышенной активностью, обеспечивает более быстрое накопление ацетальдегида, и может рассматриваться как протективный к развитию алкогольной зависимости [18]. Показано, что носители аллеля G (rs1229984) употребляют гораздо большее количество алкогольных напитков в день, нежели носители аллеля A [19].

Для фермента альдегиддегидрогеназы существует 9 различных генов, каждый из которых может существовать в различных изоформах [5]. Для гена ALDH2, кодирующего митохондриальную форму фермента, хорошо изучен генетический маркер rs671. При данном полиморфизме происходит нуклеотидная замена (гуанина на аденин в 1510 положении), приводящая к аминокислотной замене (глутаминовой кислоты на лизин в 487 положении) [20]. При варианте 504Lys (аллель A) активность альдегиддегидрогеназы снижена, что способствует замедлению окисления, накоплению ацетальдегида в крови, и нарушению выведения этанола из организма. Кроме того, вариант 504Lys считается протективным для развития алкоголизма, поскольку при употреблении даже небольших количеств алкоголя наступает тяжелая интоксикация ацетальдегидом. При регулярном приеме алкоголя и носительстве варианта 504Lys значительно увеличивается риск развития цирроза, алкоголь-индуцированной астмы, рака пищевода, легких и

колоректального рака. Также было обнаружено, что наличие в генотипе человека аллеля, кодирующего активную форму алкогольдегидрогеназы (His) и/или неактивную форму альдегиддегидрогеназы (Lys) приводит к повышению концентраций альдегида, вызывающего ряд таких неприятных симптомов, как тошнота, головокружение, гиперемия кожных покровов лица [20, 21].

В микросомальной системе окисления, локализованной в области цитохрома P450-II-E1, принимает участие ген CYP2E1, кодирующий фермент цитохром 2E1. Стоит отметить, что по сравнению с генами алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, роль CYP2E1 в метаболизме этанола невысокая [22].

Один из полиморфизмов гена CYP2E1, обозначенный как rs2070676 (TaqI) кодирует замену цитозина на гуанин в положении 9896. Аллель G определяет CYP2E1*1B вариант [23]. При наличии данного варианта уровень продукции фермента CYP2E1 повышен, что обуславливает высокую скорость метаболизма ксенобиотиков, лекарственных препаратов и алкоголя. При носительстве аллеля *1B повышен риск развития алкоголизма, возможно вследствие отсутствия седативного эффекта этанола или нарушения локальных концентраций спирта в мозге, особенно на фоне курения [24].

Другой полиморфизм Rsa I (rs2031920) в 5'-фланкирующей области гена CYP2E1 приводит к тому, что мутантный аллель T (называемый c2) обладает большей транскрипционной активностью и способствует наработке большего количества активного белка, нежели аллель дикого типа C (c1) [25]. Экспрессия гена у гомозигот по аллелю T увеличена в 10 раз, по сравнению с гомозиготами по аллелю C [26].

Мутантный аллель T ассоциирован с алкогольной болезнью печени. При исследовании больных алкоголизмом и группы здоровых доноров было установлено, что частота встречаемости варианта RsaI-T была в 4,5 раза выше в группе больных с циррозом печени при хроническом злоупотреблении алкоголем [11, 25, 27].

Исследование пациентов и здоровых доноров показало, что у пациентов с RsaI-TT генотипом, употреблявших алкоголь (более 50 г в день), увеличивался риск развития гепата [28].

Для гена, кодирующего каталазу, которая участвует в третьем пути метаболизма этанола, ассоциаций генетических полиморфизмов с алкоголизмом пока не было выявлено [16].

Гены, кодирующие рецепторы, транспортеры нейромедиаторов. Несмотря на то, что основное количество этанола метаболизируется в печени токсичность алкоголя в отношении мозговой ткани достаточно высока. В частности, из-за богатого кровоснабжения мозга насыщение этанолом мозговой ткани идет быстрее, и концентрация в ней оказывается выше, чем в других органах и тканях [29].

Большое количество исследований посвящено изучению роли генов различных нейромедиаторных систем в подкрепляющих, анксиолитических, депрессантных и депримирующих эффектах этанола [30, 31, 32]. Существуют работы, связанные с изучением генов рецепторов, переносчиков, синтеза и деградации таких нейромедиаторов как дофамин, серотонин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат и др. [12, 33].

Механизмы награды, активируемые этанолом, связываются в первую очередь с дофамином. Так, для крыс было обнаружено, что блокада дофаминергических рецепторов влияет на самовведение этанола [34]. В свою очередь в молекулярно-генетическом исследовании Куличкина С.С. выявлено, что маркером повышенного риска развития хронического алкоголизма у якутов является аллель 939С гена рецептора дофамина второго типа DRD2 [35].

Вариабильность развития эффектов организма в ответ на действие этанола может проявляться не только на уровне полиморфизмов генома, но и на уровне функциональных особенностей, связанных со степенью экспрессии генов. В работе Кибитова А.О. показано, что признаки врожденной предрасположенности к зависимости от алкоголя у животных (крыс) ассоциируются с высоким исходным уровнем экспрессии гена тирозингидроксилазы в мезолимбической дофаминовой системе (фронтальная кора головного мозга, средний мозг) и низким исходным уровнем экспрессии в стриопаллидарной дофаминовой системе [36].

Другой нейромедиатор - серотонин также как и дофамин участвует в механизмах алкогольного подкрепления. Учеными было установлено, что этанол родственен различным типам серотониновых рецепторов, в том числе 5-HT₃- и 5-HT - рецепторам.

В 1996 году было обнаружено, что наличие генетической изменчивости может привести к вариабельности серотонинергической нейротрансмиссии, которая, вероятно, повлияет на развитие толерантности к алкоголю [16]. Позднее, ученые установили связь полиморфизма rs1042173 в нетранслируемой области 3' (3'- UTR) гена транспортера серотонина SLC6A4 с частотой употребления алкоголя. В своей работе они показали, что

носители аллеля G реже употребляли алкоголь, по сравнению с гомозиготами по аллелю T [37].

В других, генно-инженерных экспериментах, была продемонстрирована связь делеции в 5-HT транспортере или сверхэкспрессия 5-HT3 транспортера со снижением самовведения спирта у экспериментальной группы лабораторных мышей, по сравнению с контрольной. Кроме того, делеция в 5-HT1B рецепторе приводила к увеличению потребления алкоголя [38].

В последние годы внимание исследователей привлекают глутаматная и ГАМК системы мозга и выяснение их роли в эффектах, возникающих при употреблении алкоголя. Этанол, являясь агонистом ГАМК-рецепторов и антагонистом NMDA-рецепторов, воздействует на тормозные процессы, обусловленные активностью ГАМК, и процессы возбуждения, опосредуемые глутаматом [39, 40].

Известно, что ГАМК-рецепторы локализуются в мозге млекопитающих и делятся на две основные группы – ионотропные (ГАМК_A и ГАМК_C) и метаботропные (ГАМК_B) [41]. Отмечается, что в формирование различных биологических эффектов организма при остром и хроническом воздействии алкоголя вовлечен основной тип рецепторов ГАМК_A [42]. Кроме того, различные подсемейства субъединиц ГАМК_A-рецепторов характеризуются специфичностью физиологической активности. Так, например, $\alpha 1$ – содержащий рецептор в большей степени определяет седацию, $\alpha 2/\alpha 3$ – анксиолитическое действие, $\alpha 6$ – гипнотический эффект. Так мыши, нокаутированные по $\alpha 6$ -субъединице, нечувствительны к барбитуратам и этанолу [43].

Также было обнаружено, что мутация остатков определенных аминокислот в α - или β -субъединицах ГАМК_A - рецепторов изменяет способность этанола усиливать реакции ГАМК. Другая однонуклеотидная замена в гене (GABRA2), кодирующем $\alpha 2$ -субъединицу, связана с предрасположенностью к алкоголизму. Обнаружено, что данный полиморфизм (rs279858) не приводит к изменению аминокислотного остатка в положении 132 белковой последовательности и является синонимичным. Однако носители аллеля G этого генетического маркера способны медленнее реагировать на воздействие алкоголя и тем самым они более склонны к алкоголизму, чем люди с генотипом AA [44].

Нельзя, однако, совсем игнорировать влияние $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК_A -рецептора на определенные эффекты этанола и нейроадаптивные явления. Показано, что генетический полиморфизм $\gamma 2$ -субъединицы, следствием которого является изменение

последовательности аминокислот треонина на аланин в положении 11 белка, связан с достоверными различиями симптомов отнятия алкоголя, отвращением к его вкусу, нарушением координации движений и гипотермией, вызванными этанолом [7].

Экспериментальные данные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что нейротоксические эффекты этанола также обусловлены изменениями глутаматных рецепторов [45]. Глутамат осуществляет свое возбуждающее действие, по крайней мере, через три типа рецепторов, описываемых как каинатные, квисквалатные и NMDA по типу миметического действия возбуждающих рецепторы агонистов. При этом обнаружено, что алкоголь осуществляет свои эффекты на глутаматергическую передачу в основном через NMDA (N-methyl-D-aspartate)-рецепторы [34]. Для этого рецептора было выявлено влияние на формирование алкогольной зависимости [46].

В других работах было обнаружено, что замена гуанина на аденин в 603 положении нуклеотидной последовательности (G603A) гена глиального транспортера глутамата (EAAT2) также является маркером, повышающим риск развития алкогольной зависимости [47]. Кроме того, в Германии было проведено исследование, в котором выявили, что ассоциированными с предрасположенностью к чрезмерному употреблению алкоголя являются генотипы CC (rs2072450), Del/Del (rs9924016) гена субъединицы NR2A NMDA-рецептора и CC (rs3824927), GG (rs3462) гена метаботропного глутаматного рецептора mGLUR5 [48].

В данном обзоре описаны далеко не все генетические особенности наиболее изученных систем. Однако в зарубежных и отечественных статьях приводятся результаты исследований, в которых отражено влияние полиморфных вариантов генов холинергического, никотинового, опиоидного и других рецепторов на эффекты, возникающие при употреблении этанола.

Заключение. При изучении механизмов формирования индивидуальных ответов биологических объектов на действие этанола необходимо учитывать роль полиморфизмов и уровня экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма этанола и рецепторов нейромедиаторов. Исследование данных генетических особенностей важно не только для расширения представлений о механизмах действия этанола, но и потому, что мутационное различие, изменяющее последовательность, структуру, уровень экспрессии гена может существенно изменить реакцию организма на этанол.

К настоящему времени уже проведены исследования, в которых удалось обнаружить статистически значимые данные взаимосвязи полиморфизмов (и/или экспрессии) генов метаболизма алкоголя и рецепторов, транспортеров нейрорегуляторных систем с формированием алкогольной зависимости и развитием хронических заболеваний печени, как у крыс, так и у человека. В тоже время точные зависимости, определяющие степень развития алкогольной комы и тяжесть депримирующего действия этанола на нервную систему от генетических особенностей организма пока остаются малоизученными и непонятыми. В частности в работах отечественных авторов разработан алгоритм оценки депримирующего действия этанола с использованием неврологических и вегетативных показателей, позволяющий в эксперименте оценить состояние лабораторных животных при острых отравлениях [43], а дальнейший поиск взаимосвязи между показателями индекса тяжести неврологических нарушений, индекса глубины комы, и генов, предположительно, связанных с этими характеристиками, позволит осуществить прогнозирование течения воздействия этанола на нервную систему, разработать эффективные схемы диагностики состояний отравленных.

Литература

1. Бонитенко Е.Ю., Нечипоренко С.П. Чрезвычайные ситуации химической природы // Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне. Научно-практическая конференция. – Екатеринбург: Изд. УГМА, 2011. – с. 14–16.
2. Семенова В.Г., Антонова О.И., Евдокушкина Г.Н., Гаврилова Н.С. Потери населения России в 2000-2008 гг., обусловленные алкоголем: масштабы, структура, тенденции // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал - 2010. – 01 июля [Электронный ресурс]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/188/27/> (дата обращения: 10.12.2013).
3. Бонитенко Е.Ю., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Иванов М.Б., Макарова Н.В. [Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте](#) // [Бюллетень экспериментальной биологии и медицины](#). – 2010. – Т. 149., № 3. – С. 300–303.
4. Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления этанолом и его суррогатами. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПБ», 2005. – 225 с.
5. Шангареева З.А., Викторова Т.В., Насыров Х.М., Сагидуллин А.Ф., Байков И.Р. Анализ полиморфизма генов участвующих в метаболизме этанола у лиц с алкогольной болезнью печени // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 11. – С. 485-490.
6. Agarwal D.P. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes // Pathol. Biol. – 2001. – V. 49, № 9. – P. 703-709.
7. Табакофф Б., Хоффман Л. Нейробиологические эффекты алкоголя // Вопросы наркологии. – 2003. – № 5. – С. 27–42.
8. Brennan P., Lewis S., Hashibe M. et al. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck Cancer: a HuGE Review // Am. J. Epidemiol. – 2004. – V. 159, № 1. – P. 1-16.
9. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты: Серия «Токсикология для врачей». – СПб.: Фолиант, 2004. – 112 с.
10. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? // Alcohol Res Health. – 2006. – V.4., № 29. – P. 245–254.
11. Гармаш И.В., Аришева О.С. Генетика и алкогольный цирроз печени / Клиническая гепатология. – 2013. - № 9(1). - С.14-18.

12. Долго–Сабуров В.Б., Петров А.Н., Лисицкий Д.С., Беляев В.А Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) / Medline.ru.-2011.-Т.12.- С. 1423-1436.
13. Hurley T.D., Edenberg H. J. Genes Encoding Enzymes Involved in Ethanol Metabolism // Alcohol Research: Current Reviews. – 2012. – V.34, №3. – P.339–344.
14. Северин, Е.С. Биохимия / Е.С. Северин. – Москва: Изд-во ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 779 с.
15. Quertemont, E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism / E. Quertemont // Molecular Psychiatry. – 2004. – V.9. – P. 570–581.
16. Gallelli, L. Pharmacology // L. Gallelli. – In Tech Europe. – 2012. – 720 p.
17. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г., Бохан Н.А., Мандель А.И., Харьков В.Н., Пельс Я.Р., Пузырев В.П. Полиморфизм генов этанол-метаболизирующих ферментов ADH1B, ADH7 и CYP2E1, связь с риском развития алкоголизма, коморбидного с туберкулезом, в русской популяции Западно-Сибирского региона // Медицинская генетика. – 2006. – № 7. – С. 51–56.
18. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих – объект молекулярной медицины // Усп. биол. хим. – 2003. – Т. 43. – С. 3–18.
19. [Macgregor S. et al.](#) Associations of ADH and ALDH2 gene variation with self report alcohol reactions, consumption and dependence: an integrated analysis // [Hum. Mol. Genet.](#) – 2009. – V. 18. – P. 580–593.
20. Nagata N., Hiyoshi M., Shiozawa H., Shiraishi K., Watanabe N., Tsuda M., Matsuzaki S. Assessment of a difference in ALDH2 heterozygotes and alcoholic liver injury // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2002. – V. 26 (8 Suppl.): – P. 11S–14S.
21. [Li D.](#), [Zhao H.](#), [Gelernter J.](#) Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians // [Hum. Genet.](#) – 2012. – № 131. – P. 725–737.
22. Виноградова С.В. Роль генетических факторов в развитии алкогольной болезни печени // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 2. – С. 27–37.
23. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 2004. – V. 369, № 1. – P. 89–104.

24. [Pirmohamed](#) M. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 and risk of alcoholic liver disease in Caucasians // [Pharmacogenetics](#). – 1995. – V. 5. – P. 351–357.
25. Watanabe J., Hayashi S., Kawajiri K. Different regulation and expression of the human CYP2E1 gene due to RsaI polymorphism in the 5' flanking region // J. Biochem. – 1994. – V. 116, № 2. – P. 321–326.
26. Danko I.M., Chaschin N.A. Association of CYP2E1 gene polymorphism with predisposition to cancer development // Exp. Oncol. – 2005. – P. 248–256.
27. Бушма М.И., Зиматкин С.М., Амбрушкевич Ю.Г., Легонькова Л.Ф., Бушма Т.В., Шейбак В.М. Экспериментальный анализ факторов биологической предрасположенности к развитию алкогольной болезни печени. / Наркология, – 2002. – №4. – С.12-15.
28. Ladero J.M. et al. RsaI polymorphism at the cytochrome P4502E1 locus and risk of hepatocellular carcinoma // Gut. – 1996. – V. 39. – P. 330–333.
29. Сумин С.А. Неотложные состояния // С.А. Сумин – Москва: ООО «Медицинское информационное агенство». – 2006. – 800 с.
30. Бонитенко Е.Ю., Башарин В.А., Бонитенко Ю.Ю., Головки А.И., Иванов М.Б. Депримирующие агенты. Новые подходы к классификации Токсикологический вестник.-2012.-№ 3.-С.43-46.
31. Blum K., Trachtenberg M.C. Neurogenic deficits caused by alcoholism // J. Psychoactive Drugs, 1988, Vol. 20, №3, p. 297-313.
32. Krystal J.H., Staley J., Mason G.F. et al. GABAA receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment // Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. – Vol. 63. – P.957–968.
33. Головки А.И., Баринов В.А., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Головки С.И., Лапина Н.В. Механизмы фармакологической активности антидепримирующих средств, действующих на системы ГАМК и глутаминовой кислоты Medline.ru.-2012.-Т.13.-С. 157-184.
34. Шабанов П.Д. Наркология: практическое руководство для врачей. – Москва: Изд-во Геотар-Мед, 2003. – 560 с.
35. Куличкин С.С., Фасхутдинова Г.Г., Казанцева А.В. и др. Молекулярно-генетическое изучение наследственной предрасположенности к развитию хронического

алкоголизма в популяциях якутов и эвенков республики Саха (Якутия) // Наркология – 2012. – Т. 11., [№ 4 \(124\)](#). – С. 48–55.

36. Кибитов А.О., Анохина И.П. Структурные особенности гена тирозингидроксилазы у больных с различной тяжестью течения алкоголизма // Вопросы наркологии – 2002. – [№2](#). – С. 55–65.

37. Johnson B.A., Ait-Daoud, Seneviratne N. et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking // Am. J. Psychiatry. – 2011. – V. 168, № 3. – P. 265–275.

38. Vengeliene V., Bilbao A., Molander A., Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction // British Journal of Pharmacology. – 2008. – V. 154. – P. 299–315.

39. Faingold C., Li Y., Evans M. S. Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures // Brain Res. – 2000. – Vol. 868, № 2. – p. 287-295.

40. Devaud L.L. Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rat brain // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25, № 4. – p. 606-611.

41. Graham A.R. GABAA Receptor channel pharmacology // Current Pharmaceutical Design. – 2005. – V. 11. – P. 1867–1885.

42. [Breese G.R.](#), [Criswell H.E.](#), [Carta M.](#), [Dodson P.D.](#) et al. Basis of the gaba mimetic profile of ethanol // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 731–744.

43. Бонитенко Е.Ю., Головки А.И., Башарин В.А., Иванов М.Б., Петров А.Н., Макарова Н.В. Алгоритм экспериментального моделирования токсической комы у крыс // Medline.ru.-2010.-Т.11 (ст. 59).-С. 718-735.

44. [Pierucci-Lagha A.](#), [Covault J.](#), [Feinn R.](#) et al. GABRA2 alleles moderate the subjective effects of alcohol, which are attenuated by finasteride // [Neuropsychopharmacology](#). – 2005. – V.30, №6. – P.1193–1203.

45. Романенко О.И., Головки А.И., Шпилень Л.С. и др. Функциональное состояние рецепторов глутамата при воздействиях этанолом // Вопросы медицинской химии. – 1999. – №5. – С. 368–374.

46. Longo L.P., Campbell T., Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention / L.P. Longo, T. Campbell, S. Hubatch, //J. Addict. Dis. – 2002. – V. 21, №. 2. – P. 55–64.

47. Sander T., Ostapowicz A. et al. Genetic variation of the glutamate transporter EAAT2 gene and vulnerability to alcohol dependence // *Psychiatry Genet.* – 2000. – V. 10, № 3. – P. 103–107.
48. G. Schumann, M. Johann, J. Frank et al. Systematic analysis of glutaminergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behavior // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2008. – V. 65, №.7. – P. 826–838.