

СВЯЗЬ ПЕРВИЧНОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВЛЕЧЕНИЯ К АЛКОГОЛЮ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ МУЖСКОГО ПОЛА

Белорусский государственный медицинский университет¹,
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

Проведено клинико-генетическое исследование первичного патологического влечения к алкоголю (ППВА) с использованием направленного формирования исследовательских групп методом случай-контроль. Основная группа из 245 подростков и молодых людей мужского пола с АЗ, контрольная группа 122 человека без проблем с алкоголем, 132 человека группа сравнения из взрослых, страдающих АЗ, с большим стажем АЗ. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции. Установлена взаимосвязь ППВА с полиморфным локусом гена COMT (rs4680): генотипом HH или аллелем H.

Полученные результаты желательно учитывать при разработке профилактических программ.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, подростки, молодые люди, генетика, полиморфные локусы COMT.

A. V. Kopytov, I. M. Goloenko, M. G. Sinyavskaya, E. A. Aksenova

ASSOCIATION OF PATHOLOGICAL ALCOHOLISM WITH GENETIC RISK FACTORS FOR MALE ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS' ALCOHOLISM

Clinical genetics study of primary pathological alcoholism (PPA) with use of directed formation of study group by case-control method. The main group consist of 245 male adolescents and young adults with alcohol dependence, control group of 122 persons without alcohol-related problems and 132 persons comparison group of adults with long-term alcohol dependence. Molecular genetic study by means of polymerase chain reaction was conducted. An association was established between PPA with polymorphic locus of COMT gene (rs4680): genotype HH or allele H. The obtained results could be preferably considered in working out prophylaxis programs.

Key words: alcohol dependence, adolescents, young, adults, genetics, polymorphic loci COMT

Впервые роль генетических факторов в развитии алкогольной зависимости (АЗ) была доказана в близнецовых исследованиях, при которых выявлена высокая concor-

дантность по АЗ у монозиготных (до 70%) и у дизиготных (40–45%) близнецов [15]. В многочисленных работах по изучению наследования АЗ исследования строятся на анализе частот встре-

чаемости отдельных генов, генотипов, аллелей либо их сочетания при АЗ. Результаты этих исследований бывают весьма противоречивыми, неоднозначно трактуются и подвергаются сомнениям [1, 7, 8, 10, 11, 12]. Одной из вероятных причин таких несоответствий в полученных данных является отсутствие верификации клинических особенностей АЗ, неоднородность исследуемого контингента, когда во главу угла ставится лишь наличие у исследуемого установленного диагноза АЗ в соответствии с критериями МКБ-10 или DSM-IV, которые предназначены прежде всего для статистических целей.

Одним из значимых симптомов, находящихся на первой позиции среди критериев зависимостей от ПАВ в МКБ-10 явля-

ется первичное патологическое влечение к алкоголю (ППВА). Однако не всегда этот критерий присутствует у пациентов, страдающих АЗ, либо имеет свои особенности в зависимости от возраста, стажа употребления алкоголя, особенностей метаболизма и др.

Геномные исследования, проведенные современными высокоразрешающими методами в поисках «генов алкоголизма», показали, что одного гена, определяющего предрасположенность или устойчивость к этому недугу, нет, а число генов, связанных с индивидуальной чувствительностью, исчисляется многими десятками [16].

Наиболее целесообразными и перспективными исследованиями на сегодняшний день являются исследования отдельных

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Параметры		ОГ n=245	КГ n=122	ГС n=132	
Возраст (лет)		22,11±0,31	21,6±0,23	37,2±0,8	P _{1,2,3} <0,05
Образование	Среднее (%)	56,3	52,3	39,2	P _{1,2,3} <0,05
	Ср./специал.(%)	42,2	31,3	53,3	P _{1,3} <0,05
	Высшее (%)	1,5	16,4	7,5	P _{2-1,3} <0,05
Период (лет) формирования АЗ		2,95±0,16	-	10,5±0,56	P _{1,3} <0,05
Возраст начала употребления алкоголя (лет)		15,02±0,18	16,01±0,6	17,1±0,6	P _{1,3} <0,05
Стаж АЗ (лет)		3,54± 0,2	-	12,4±1,6	P _{1,3} <0,05
Отягощенная наследственность по АЗ (%)		67,6	40,6	57,5	P _{1,3-2} <0,05
Место жительства город/село (%)		59,9 40,1	75,0 25,0	49,2 50,8	P _{2-1,3} <0,05
AUDIT (баллы)		25,9±0,6	4,13±0,5	29,2±0,8	P _{2-1,3,4} <0,05

Таблица 2. Частотное распределение субъектов исследуемых групп в зависимости от ППВА

Первичное влечение	Группы		p
	ГС-2	ОГ	
Отсутствует	10,5%	32,2%	<0,05
Навязчивое	36%	33,7%	>0,05
Компульсивное	48,8%	28,9%	<0,05
Постоянное	4,7%	5,3%	>0,05

Таблица 3. Частота распределения лиц ОГ с различными видами ППВА в зависимости от наследственной отягощенности по АЗ

Первичное влечение	ОГ		p
	Наследственность -	Наследственность +	
Навязчивое	45,8%	51,1%	>0,05
Компульсивное	48,2%	40,2%	>0,05
Постоянное	6,0%	8,7%	>0,05

❑ Оригинальные научные публикации

Таблица 4. Распределение субъектов ОГ в зависимости от генотипов гена GABRA2A (rs 279826) и ППВА

Влечение к алкоголю	Генотипы гена GABRA2A (rs 279826)		
	AA	AG	GG
Нет	27,6%	37,9%	34,5%
Есть	23,4%	55,0%	21,6%
p	>0,05	=0,059	=0,059
	$\chi^2=5,67$		

Таблица 5. Распределение субъектов ОГ в зависимости от генотипов гена фермента COMT (rs4680) и ППВА

Влечение к алкоголю	Генотипы гена фермента COMT (rs4680)		
	HH	HL	LL
Нет	8,5%	55,9%	35,6%
Есть	22,4%	53,3%	24,2%
p	<0,05	>0,05	<0,05
	$\chi^2=6,62$		

Таблица 6. Распределение аллелей и генотипов полиморфного локуса гена GABRA2A (rs 279826) в зависимости от наличия ППВА

Аллели и генотипы		ППВА «+» n=171	ППВА «-» n=58	Всего
Аллель	A	174	54	
Аллель	G	168	62	
Генотип	A/A	40	16	56
Генотип	A/G	94	22	116
Генотип	G/G	37	20	57

Таблица 7. Мультипликативная модель наследования риска ППВА (тест χ^2 , df = 1)

Генотипы	ППВА «+»	ППВА «-»	χ^2	p	OR	
	n = 171	n = 58			знач.	95% CI
Аллель A	0,509	0,466	0,65	0,42	1,19	0,78 – 1,81
Аллель G	0,491	0,534			0,84	0,55 – 1,28

Таблица 8. Распределение аллелей и генотипов гена фермента COMT (rs4680) в зависимости от наличия ППВА

Аллели и генотипы		ППВА «+» n=171	ППВА «-» n=58	Всего
Аллель	H	162	43	
Аллель	L	168	75	
Генотип	H/H	37	5	42
Генотип	H/L	88	33	121
Генотип	L/L	40	21	61

клинических феноменов АЗ, которые с большей вероятностью могут быть связаны с определенными мононуклеотидными полиморфизмами.

Целью исследования являлось изучение роли и вклада полиморфных вариантов разных генов в формирование АЗ у подростков и молодых людей. В качестве генов кандидатов в настоящем исследовании рассматривались: DRD2TAG1, GABRA2, HTTLPR, COMT, MAOA, CYP2E1.

Задачей исследования являлось определение вклада каждого из предполагаемых генов-кандидатов в формирование риска ППВА при АЗ у подростков и молодых людей.

Дизайн: клиническое обсервационно-аналитическое исследование с использованием направленного формирования исследовательских групп методом случай-контроль.

Материалы и методы. Генетические исследования проведены на 499 субъектах мужского пола. В соответствии с дизайном и целями исследования общая выборка состояла из нескольких групп. Основная группа (ОГ) состояла из 245 субъектов мужского пола с АЗ, состоящих на учете у наркологов и/или проходивших лечение у врачей-наркологов различных регионов Республики Беларусь. В контрольную группу (КГ) вошли 122 человека, не имеющие проблем с алкоголем. В исследование включена группа сравнения (ГС), состоящая из взрослых (после 30 лет) субъектов, страдающих АЗ, с достоверно большим стажем АЗ (таблица 1) - 132 человека. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Клиническая диагностика алкогольной зависимости и злоупотребления производилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, теста на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (тест AUDIT) [4]. Для оценки выраженности алкогольной аддикции и структуры алкогольных проблем, социально-демографических сведений использовался Белорусский индекс тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [6]. Для верификации ППВА к ПАВ использовали «Шкалу оценки уровней реабилитационного потенциала больных наркоманиями» Дудко Т.Н. и др., 2006 [4].

Обследование проводилось с согласия исследуемого не ранее, чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии клинических признаков состояния отмены, подтвержденных методами лабораторной диагностики.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, выраженной депрессивной симптоматикой на момент исследования, выраженными когнитивными нарушениями, острые и хронические психические заболевания, другие расстройства, препятствующие выполнению заданий, отказ от участия в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0 [5] и он-лайн «Calculator for confidence intervals of odds ratio». Статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Молекулярно-генетическое исследование. Использовали методы ПЦР и ПДРФ анализа по стандартным методикам [3].

Результаты и обсуждение. При проведении сравнительного статистического анализа установлено, что в ОГ ППВА встречается у 67,8%, в ГС-2 у 89,5% ($\chi^2=36,03$; $p < 0,05$). Достоверность отличий указывает на то, что со стажем АЗ ППВА становится характерным для большего количества лиц, имеющих проблемы с алкоголем. Более подробные данные о наличии ППВА и его видах представлены в таблице 2.

Следует отметить, что у лиц подросткового и молодого возраста достоверно меньше лиц с ППВА, а также субъектов с компульсивным ППВА (табл. 2). Следует обратить внимание на то, что внутри ОГ (с небольшим стажем алкоголизации) преобладают субъекты с наличием ППВА и достаточно большой удельный вес лиц с компульсивным ППВА. Навязчивое ППВА отражает психологическую мотивацию влечения к алкоголю, компульсивное - больше указывает на наличие физической зависимости и может свидетельствовать о тяжести АЗ.

Однако роль речь идет о влиянии генетических факторов, произведена качественная и количественная оценка ППВА у лиц ОГ в зависимости от наличия отягощенной наследственности по АЗ и носительства различных генотипов, изучаемых в исследовании. Произведена оценка риска этих факторов на формирование ППВА.

Для ГС-2 детальный статистический анализ влияния генетических факторов отдельно не представлен. Обусловлено это тем, что в ГС-2, имеющей большой стаж АЗ, на влечение к алкоголю влияют не только генетические факторы (как, преимущественно в ОГ), а еще и биологические изменения в ЦНС и соматическом статусе, обусловленные длительным токсическим действием алкоголя. Это вызывает определенные сложности в разграничении роли и влиянии наследственных факторов на ППВА в ГС-2.

В результате проведенного статистического анализа установлено, что количество субъектов ОГ с наличием ППВА достоверно не отличаются по доле дисперсии лиц имеющих (66,2%) и не имеющих (71,6%) отягощенный алкогольный анамнез по АЗ ($\chi^2=1,08$; $p=0,3$). Из общих данных следует, что наследственность в общем смысле существенно не связана с ППВА. Не установлено также взаимосвязей наличия ППВА с наследованием по различным родственным линиям ($\chi^2=2,25$; $p=0,33$). Произведен частотный анализ распределения лиц ОГ с различными видами ППВА в зависимости от наличия наследственной отягощенности по АЗ. Данные в таблице 3.

Данные представленные в таблице 3 свидетельствуют об отсутствии существенных закономерностей взаимосвязи различных видов ППВА и наличия отягощенной наследственности по АЗ ($\chi^2=1,7$; $p=0,43$).

Изучение ППВА проводилось с учетом распределения частот генотипов и аллелей различных полиморфных локусов генов нейромедиаторных путей: рецептора дофамина DRD2(Tag I A), рецептора 2-го типа γ -амино-масляной кислоты (ГАМК) GABRA2A (rs 279826), переносчика серотонина SLC6A4 (5HTTLPR), цитохрома CYP2E1(rs 2031920), фермента катехол-О-метилтрансферазы COMT (rs4680), фермента моноаминоксидазы А MAOA (LPR).

Взаимосвязь с наличием ППВА обнаружена с полиморфными локусами генов GABRA2A (rs 279826) и фермента COMT (rs4680). Среди субъектов ОГ с наличием ППВА достоверно больше доля дисперсии лиц с генотипом AG по сравнению с субъектами без ППВА (таблица 4), а среди лиц без ППВА достоверно больше субъектов с гомозиготным генотипом GG по гену GABRA2A (rs 279826). В отношении гена COMT (rs4680) обнаружены следующие закономерности. Генотип LL достоверно чаще встречается у лиц с отсутствием ППВА, а генотип HH у лиц при его наличии (таблица 5).

С помощью калькулятора для генетических исследований в режиме он-лайн («Calculator for confidence intervals of odds ratio») произвели расчет частот аллелей и генетических моделей риска наследования ППВА для генов GABRA2A (rs 279826) и фермента COMT (rs4680). В качестве условного контроля использовали группу без ППВА, в качестве «случаев» субъектов с его наличием.

Расчет распределения аллелей А и G гена GABRA2A (rs 279826) представлен в таблице 6.

Перед расчетом адекватной модели риска применили тест Харди-Вайнберга, результаты которого свидетельствовали об отсутствии отклонений в исследуемых группах. Далее для анализа использовали мультипликативную модель.

Из представленных данных (таблица 7) мультипликативной модели наследования следует, что оба аллеля (А и G) гена GABRA2A (rs 279826) не выступают в роли факторов риска в отношении наличия ППВА у подростков и молодых людей, несмотря на то, что по результатам методов описательной статистики (таблица 6) имеются достоверные отличия распределения частот генотипов по данному полиморфному локусу.

Данные распределения H и L аллелей полиморфного локуса гена COMT (rs4680) представлены в таблице 8.

Результаты теста Харди-Вайнберга подтвердили отсутствие отклонений в исследуемых группах. Для дальнейшего анализа использовали мультипликативную модель.

Из представленных данных мультипликативной модели наследования следует, что носительство аллеля H является фактором относительного риска для ППВА у подростков и молодых людей (95% CI[1,09 – 2,59]).

При попытке установить связь между генотипами гена фермента COMT(rs4680) и различными родственными линиями, по которым установлено наличие отягощенной наследственности по АЗ, не обнаружено значимых существенных связей ($\chi^2=2,37$; $p=0,67$).

На основании данных таблицы 10 следует сделать заключе-

❑ Оригинальные научные публикации

ние, что аллель *H* данного гена повышает риск наличия компульсивного (биологического) и постоянного ППВА улиц подросткового и молодого возраста.

Полученные результаты о повышении относительного риска присутствия ППВА при наличии аллеля *H* и генотипа *HH* гена *COMT* (rs4680) несколько расходятся с данными полученными российскими исследователями [1, 2].

Следует напомнить, что данный полиморфный локус (rs4680) (Vall58Met), расположенный в районе экзона 3, имеет два аллеля, детерминирующие низкую (*L* - low activity) и высокую (*H* - high activity) активность фермента катехол-*O*-метилтрансферазы. По данным российских авторов установлено, что аллель *L* и генотип *LL* являются достоверным маркером предрасположенности к АЗ, и у их носителей имеется первично высокий уровень влечения к ПАВ, обуславливающий развитие зависимости даже при нейтральной или негативной реакции на первую пробу алкоголя. Развитие зависимости прогрессивное, но не злокачественное. Аллель *H* и генотип *HH* являются условно протективными маркерами без связи с уровнем влечения к ПАВ и динамикой развития зависимости. В данном случае оправдано ли утверждать, что однонуклеотидный полиморфизм гена фермента *COMT* (rs4680) либо в виде аллеля *L* или генотипа *LL* могут одновременно и существенно влиять сразу на несколько клинических

феноменов АЗ (влечение, прогрессивность, вид течения). Возможно, расхождение данных обусловлено особенностями выборки. Выборка российских исследователей изучалась без верификации возраста, следовательно, являлась клинически неоднородной, что не позволяет избежать эффекта случайности распределения. Выборка нашего исследования состояла из лиц подросткового и молодого возраста, а ее значимыми особенностями являлось раннее начало алкоголизации и быстрое формирование АЗ.

Кроме того, в работах зарубежных исследователей наряду с констатацией результатов исследований рассматриваются вероятные механизмы, объясняющие полученные результаты. Ген фермента *COMT*, играющего важную роль в распаде катехоламинов и регуляции уровня дофамина в префронтальном кортексе, задействован в нейробиологических механизмах подкрепления, контроля поведения и стрессовой устойчивости, вовлеченных в алкоголизм и другие психиатрические заболевания. [11, 12]. Гомозиготы *Val/Val* (*HH*) в четыре раза более активны в метаболизме дофамина, чем гомозиготы *Met/Met* (*LL*) [14]. Быстрый метаболизм приводит к снижению уровня дофамина в синапсах, что снижает постсинаптическую активацию, в результате чего происходит гиподофаминэргическое функционирование, обуславливающее связь с зависимостью от ПАВ [10, 13]. Однако

Таблица 9. Мультипликативная модель наследования риска ППВА (тест χ^2 , $df = 1$)

Генотипы	ППВА «+»	ППВА «-»	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 165	n = 59			знач.	95% CI
Аллель <i>H</i>	0,491	0,364	5,60	0,02	1,68	1,09 – 2,59
Аллель <i>L</i>	0,509	0,636			0,59	0,39 – 0,92

Таблица 10. Показатели относительного риска *H* аллеля полиморфного локуса гена *COMT* (rs4680)

Виды ППВА	OR	95% CI	Se	Sp	AUK	<i>p</i>
Навязчивое	2,84	0,97-8,36	0,21	0,91	0,56	>0,05
Компульсивное	3,14	1,09-9,01	0,22	0,92	0,57	<0,05
Постоянное	4,8	1,08-21,35	0,31	0,92	0,62	<0,05

Таблица 11. Распределения частот генотипов полиморфного локуса гена *COMT* (rs4680) среди субъектов ГС-2 в зависимости от наличия ППВА

ППВА	Генотипы гена фермента <i>COMT</i> (rs4680)		
	<i>HH</i>	<i>HL</i>	<i>LL</i>
Нет	20,0%	40,0%	40,0%
Есть	22,0%	48,6%	29,4%
<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05
	$\chi^2=0,5$		

Таблица 12. Распределения частот генотипов полиморфного локуса гена *COMT* (rs4680) в общей группе лиц, страдающих АЗ (ГСАЗ), в зависимости от наличия ППВА

ППВА	Генотипы гена фермента <i>COMT</i> (rs4680)		
	<i>HH</i>	<i>HL</i>	<i>LL</i>
Нет	9,7%	51,4%	38,9%
Есть	22,0%	51,7%	26,4%
<i>p</i>	<0,05	>0,05	<0,05
	$\chi^2=7,59$		

не все исследования подтверждают эту связь [8]. В тоже время в исследованиях без верификации клинического состояния и возраста, установлено, что частота аллеля Met158 низкоактивного фермента выше среди больных алкоголизмом, чем в контрольной популяции [7]. Однако частота встречаемости не всегда идентична функциональной активности и возможности влияния на клинические признаки. По некоторым данным, полиморфизм гена фермента COMT оказывается значимой причиной развития алкоголизма с поздним началом заболевания и может значимо влиять на потребление алкоголя не только у больных алкоголизмом, но и в общей мужской популяции [8].

В нашем исследовании также не установлено достоверных отличий частоты встречаемости различных генотипов гена фермента COMT (rs4680) в ОГ и КГ, а также во всей выборке лиц страдающих АЗ и КГ ($\chi^2=0,05$ и $\chi^2=0,01$; $p=0,99$). В проводимом нами исследовании кроме группы подростков и молодых людей обследована группа сравнения, состоящая из взрослых у которых зависимость формировалась достоверно медленнее и в основном под влиянием средовых факторов. Для исключения влияния фактора «особенности выборки» (подростки и взрослые) провели аналогичный приведенному выше (на субъектах ОГ) статистический анализ в ГС и объединенной группе всех лиц, страдающих АЗ. При наличии расхождения результатов на выборке взрослых и ОГ, можно будет сделать заключение о влиянии особенностей выборки.

Анализируя данные таблиц 11, 12 следует отметить сохраняющиеся тенденции, как и для ОГ. Преобладающим генотипом в группах с ППВА и без него является гетерозиготный генотип HL, который с одинаковой частотой встречается в обеих группах. Частота носителей генотипа HH в группе субъектов с наличием ППВА достоверно больше, чем у лиц без влечения. По генотипу LL наоборот.

Таким образом:

- ППВА в группе подростков и молодых людей, страдающих АЗ, встречается реже, чем у взрослых с АЗ;

- в группе подростков и молодых людей преобладают навязчивое и компульсивное ППВА;

- компульсивное ППВА в группе молодых людей напрямую связано со стажем АЗ, а его формирование более интенсивно происходит при наличии отягощенной наследственности по АЗ;

- ППВА связано с полиморфным локусом гена COMT (rs4680);

- подростки и молодые люди мужского пола, имеющие генотип HH или аллель H гена COMT, подвержены высокому отношению риску наличия компульсивного и постоянного ППВА;

Полученные результаты желательно учитывать при разработке профилактических программ.

Литература

1. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма / И.П. Анохина [и др.] // *Вопр. наркологии*. – 2010. – № 6. – С. 63–82.1
2. Кибитов, А. О. Генетика наркологических заболеваний: молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и опийной наркомании / А. О. Кибитов // *Наркология*. – 2011. – № 9. – С. 25–42.2
3. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги - М.: Мир, 1999. – 558с. 12
4. Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.3
5. Наследов, А. Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Д. Наследов. – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.4
6. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) / В.Б. Поздняк [и др.] // *Белорус. нарколог. проект [Электронный ресурс]*. – 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>. – Дата доступа: 25.11.2010.5
7. Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers / J. Kauhanen [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2000. – Vol. 24. – P. 135–139.6
8. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism / J. Tiihonen [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 4, № 3. – P. 286–289.7
9. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism / J. Samochowiec [et al.] // *Psychiatry Res*. – 1999. – Vol. 86. – P. 67–72.8
10. Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach / T. Wang [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 6. – P. 109–111.9
11. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization / D.A. Lewis [et al.] // *J Comp Neurol*. – 2001. – Vol. 432. – P. 119–136.10
12. Effects of catecholamine uptake blockers in the caudateputamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat / M.S. Mazei [et al.] // *Brain Res*. – 2002. – Vol. 936. – P. 58–67.11
13. High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers / D.J. Vandenbergh [et al.] // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 1997. – Vol. 74. – P. 439–442.13
14. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders / H. Lachman [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 1996. – Vol. 6. – P. 243-250.14
15. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism / S.F. Stotenberg [et al.] // *Am J Med Genet*. – 2002. – Vol. 114. – P. 230–234.15
16. Worst, T. J. Alcohol and gene expression in the central nervous system / T. J. Worst, K. E. Vrana // *Alcohol Alcohol*. – 2005. – Vol. 40, № 1. – P. 63–75.16