

Анализ полиморфных вариантов генов дофаминергической системы головного мозга у больных алкоголизмом

Рожнова Т.М.¹, Спицын В.А.², Макаров С.В.², Костюк С.В.^{1,2}

- 1 — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- 2 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Аддитивные расстройства относятся к мультифакториальным заболеваниям с клинической, генетической и нейрофизиологической гетерогенностью и высокой коморбидностью с другими расстройствами психического спектра. Определяющее влияние на фенотипическую дисперсию расстройств поведения зависимого характера принадлежит генотипу. Полиморфные варианты генов нейромедиаторных систем головного мозга, кодирующих белки, участвующие в регуляции эффекторных реакций и метаболизме психоактивных веществ (ПАВ), можно рассматривать как маркеры поведенческих паттернов и индивидуальной предрасположенности к зависимому поведению. Цель исследования – анализ полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* и *SLC6A3* дофаминергической системы головного мозга у больных алкоголизмом. Генотипирование по *TaqIA*-полиморфизму в локусе *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и *VNTR*-полиморфизму в гене *SLC6A3* (*DAT1*) проводили с использованием метода ПЦР. Выявлено статистически достоверное преобладание частоты аллеля *ANKK1*A1* и генотипа *ANKK1*A1A2* в группе мужчин с наличием аддитивного расстройства в форме алкогольной зависимости по сравнению с фенотипически здоровыми представителями контрольной группы ($p < 0,001$). Частота аллеля **A2* и генотипа **A2A2* в исследуемой группе статистически значимо ниже этого показателя контрольной выборки. Аллель *ANKK1*A1* является фактором риска развития алкогольной зависимости ($RR=4,69$; $EF=0,15$) с теснотой связи средней степени ($j=0,21$), а *ANKK1*A2* обладает протекторным свойством ($RR=0,84$; $PF=0,79$). Полученные данные указывают на возможность использования генотипирования генов дофаминергической системы головного мозга для оценки индивидуальной предрасположенности к алкогольной зависимости – у носителей **A1* гена *DRD2/ANKK1* риск формирования зависимости в 4,69 раза выше гомозигот по варианту **A2*.

Ключевые слова: полиморфизм, *DRD2/ANKK1*, rs1800497, *SLC6A3*, *DAT1*, генетика поведения, психогенетика, алкоголизм, аддикции.

Для цитирования: Рожнова Т.М., Спицын В.А., Макаров С.В., Костюк С.В. Анализ полиморфных вариантов генов дофаминергической системы головного мозга у больных алкоголизмом. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 31-38.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.31-38

Автор для корреспонденции: Рожнова Татьяна Михайловна; e-mail: stm-i@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.07.2020.

Analysis of polymorphic variants of genes of the dopaminergic system of the brain in patients with alcoholism

Rozhnova T.M.¹, Spitsyn V.A.², Makarov S.V.², Kostyuk S.V.^{1,2}

- 1 — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya str., 8, Moscow, 119991, Russia
- 2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russia

Addictive disorders are multifactorial diseases with clinical, genetic and neurophysiological heterogeneity and high comorbidity with other disorders of the mental spectrum. The decisive influence on the phenotypic dispersion of disorders of behavior of a dependent nature belongs to the genotype. Polymorphic variants of genes of the neurotransmitter systems of the brain that encode proteins involved in the regulation of effector reactions and the metabolism of psychoactive substances can be considered as markers of behavioral patterns and an individual predisposition to dependent behavior. Genotyping by *TaqIA* polymorphism at the *ANKK1/DRD2* locus (rs1800497) and *VNTR* polymorphism in the *SLC6A3* gene (*DAT1*) was performed using the PCR. A statistically significant predominance of the frequency of the *ANKK1*A1* allele and the *ANKK1*A1A2* genotype was revealed in the group of men with the presence of addictive disorder in the form of alcohol dependence compared to phenotypically healthy representatives of the

control group ($p < 0.001$). The frequency of *A2 and genotype *A2A2 were statistically significantly lower in the study group than in the control. The *ANKK1**A1 allele is a risk factor for the development of alcohol dependence ($RR=4.69$; $EF=0.15$) with a moderate linkage ($j=0.21$), and *ANKK1**A2 has a protective property ($RR=0.84$; $PF=0.79$). The data obtained indicate the possibility of using genotyping of the genes of the dopaminergic system of the brain to assess an individual predisposition to alcohol dependence – in carriers of *A1 of the *DRD2/ANKK1* gene, the risk of dependence formation is 4.69 higher than homozygotes in the *A2 variant.

Keywords: polymorphism, *DRD2/ANKK1*, rs1800497, *SLC6A3*, *DAT1*, behavior genetics, psychogenetics, alcoholism, addiction.

For citation: Rozhnova T.M., Spitsyn V.A., Makarov S.V., Kostyuk S.V. Analysis of polymorphic variants of genes of the dopaminergic system of the brain in patients with alcoholism. *Medical genetics* 2020; 19(11): 31-38. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.31-38

Corresponding author: Rozhnova Tatyana; e-mail: stm-i@yandex.ru

Funding: The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.07.2020.

Введение

Аддиктивные расстройства относятся к мультифакториальным заболеваниям с клинической, генетической и нейрофизиологической гетерогенностью и высокой коморбидностью с другими видами психической патологии [1, 2]. Взаимодействие множества факторов, включающих генетические, психологические и средовые компоненты, определяет широту фенотипической реакции индивидуумов.

Алкогольная зависимость обусловлена злоупотреблением алкоголем, имеет фазный характер течения и системную реакцию организма. Наследственная предрасположенность к зависимому поведению в виде генотипических особенностей, детерминирующих нейрохимические и нейрофизиологические паттерны индивида, является прогностически значимым фактором риска формирования аддикции. Наследственные факторы высокого риска развития зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) можно подразделить на три группы: регулирующие фармакокинетику алкоголя; регулирующие фармакодинамику алкоголя; отвечающие за нейрофизиологические реакции (расторженность, импульсивность, экстернализованные формы поведения, поиск новых ощущений и т. п.). Научный интерес представляют гены, кодирующие белки, вовлеченные в дофаминергические пути, включая синтез, транспорт и рецепцию дофамина, играющие роль в развитии алкогольной зависимости за счет изменения процесса “подкрепления” и чувствительности к воздействию алкоголя [3–6]. Важную роль в системе вознаграждения имеет ген D2-рецептора (*DRD2*) дофаминергической нейромедиаторной системы головного мозга. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) *TaqIA* (rs1800497), прежде известный как *TaqIA*, *DRD2* гена наиболее изучен в отношении большого спектра психических расстройств, в том числе алкогольной зависимости и различных черт личности; при этом D2-рецептор, кодиру-

емый геном *DRD2*, имеет высокое сродство ко многим антипсихотическим веществам [7, 8]. Neville с соавт. [9] было показано, что этот ОНП (rs1800497) расположенный в ~10 т.п.н. от стоп-кодона *DRD2*, представляет собой мутацию 32806C>T (Glu713Lys) в гене *ANKK1*, кодирующем киназу, и может влиять на экспрессию *DRD2* [10–12].

Белок ANKK1, выявленный *in silico* [9], может принадлежать к семейству взаимодействующих с рецептором протеинкиназ (receptor interacting protein (RIP) kinases), отвечающих за внутриклеточную сигнализацию. RIP-киназы родственны представителям киназ, связанных с рецепторами к интерлейкину-1 [13], которые опосредуют ответ эукариотических клеток на внешнее воздействие, например, инфекцию, воспаление, клеточную программу дифференцировки, активацию транскрипционных факторов и/или запуск апоптоза в ответ на повреждение ДНК.

Ген *DRD2* вместе с генами *NCAM1*, *TTC12* и *ANKK1* формирует кластер *NTAD* [7–10]. Активный интерес к исследованию этого гена сопровождается неоднозначностью результатов: одни группы исследователей воспроизводили связь между алкоголизмом и полиморфными вариантами данного гена [14–22], другие такой связи не обнаруживали [23–28], что свидетельствует о сохраняющейся актуальности исследований.

Ген дофаминового транспортера *SLC6A3* (*DAT1*), осуществляющего активный трансмембранный перенос дофамина, картированный на коротком плече хромосомы 5 (5p15.3), также рассматривается рядом авторов как один из генов предрасположенности к формированию зависимости от ПАВ. На основании того, что обратный захват и транспорт дофамина блокируются психостимуляторами, в том числе, кокаином и амфетамином, а также нейротоксинами, нейротрансмиттерами и антидепрессантами, высказано предположение

о наличии связи между полиморфными вариантами гена *SLC6A3* и предрасположенностью к различным видам зависимости от ПАВ [29, 30].

Идентификация конкретных генов, участвующих в механизмах формирования зависимого поведения, способствует выявлению маркеров риска развития зависимости от ПАВ и разработке новых терапевтических стратегий.

Цель исследования: оценка значимости полиморфных вариантов генов *ANKK1/DRD2* и *SLC6A3* дофаминергической системы головного мозга в предрасположенности к развитию алкоголизма.

Материалы и методы

В данном исследовании аддиктивного поведения в форме алкогольной зависимости были сформированы две выборки: больные алкоголизмом мужчины и мужчины, фенотипически здоровые в отношении алкогольной зависимости. Критерии включения в исследуемую группу: наличие у пациента алкогольной зависимости, диагностированной согласно МКБ-10; отсутствие у пациента других психических заболеваний; наличие у пациента супружеской семьи. От всех участников было получено добровольное информированное согласие на проведение исследований. Данная работа имеет разрешение Комитета по этике ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Исследуемую группу составили русские мужчины ($N = 117$), больные алкоголизмом; средний возраст мужчин исследуемой группы составил $47,83 \pm 11,52$ лет. В контрольную группу вошли русские мужчины ($N = 61$), фенотипически здоровые в отношении алкогольной зависимости; средний возраст обследованных составил $41,71 \pm 11,19$ года.

Биологическим материалом для исследования послужил буккальный эпителий. Выделение ДНК для изучения полиморфных вариантов генов дофаминергической нейромедиаторной системы *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и *SLC6A3* (rs27072) осуществлялось стандартным фенол-хлороформным методом.

Генотипирование по *TaqIA*-полиморфизму в локусе *ANKK1/DRD2* (rs1800497) проводили методом ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестриционных фрагментов): 35 циклов по программе: денатурация при $94^\circ\text{C} - 20$ с, отжиг праймеров при $68^\circ\text{C} - 20$ с, элонгация при $72^\circ\text{C} - 10$ с, с использованием праймеров — $5'$ -ACATGATGCCCTGCTTTC- $3'$, $5'$ -AACTGGACTCCCTGCAC- $3'$. Продукт амплификации длиной 349 п.н. подвергали действию *TaqI* эндонуклеазы рестрикции, получая фрагменты дли-

ной 88 и 261 п.н. в случае аллеля **A2* и интактный фрагмент (не имеет сайта для рестрикции) размером 349 п.н. — аллель **A1*.

Анализ *VNTR*-полиморфизма (*Variable Number Tandem Repeats*) в гене *SLC6A3* осуществляли методом ПЦР-ПДАФ (полиморфизм длин амплифицированных фрагментов) с использованием праймеров $5'$ -TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG- $3'$ и $5'$ -CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG- $3'$, продуцируя фрагменты с 9 (440 п.н.), 10 (480 п.н.) и 11 повторами (520 п.н.) последовательности в 40 п.н.. При проведении электрофореза в 2% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием, как и в случае с *ANKK1/DRD2*, фрагменты детектировали в проходящем в УФ-свете.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0, StatGraph, Excel Microsoft Office. Достоверность различий распределений частот генотипов и аллелей в группах сравнения определяли по величине критерия χ^2 , оценивались относительный риск (RR) и этиологическая фракция. При анализе предполагаемых различий между выборками исходили из нулевой гипотезы об отсутствии различий, которые проверяли с помощью расчета *U*-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные встречаемости и распределения частот генотипов и аллелей в обследованных группах представлены в **табл. 1**. В результате исследования установлено наличие двух из трех возможных вариантов генотипов *ANKK1/DRD2* при отсутствии гомозигот **A1A1* в обеих выборках. Полученные данные свидетельствуют о том, что и в выборке больных алкоголизмом, и в группе фенотипически здоровых мужчин, с наибольшей частотой встречаются генотипы *ANKK1*A2A2*, при этом доля носителей *ANKK1*A1A2* в контроле заметно меньше.

В **табл. 2** приведены результаты тестирования относительного риска и сравнения на гетерогенность выборки пациентов, больных алкоголизмом, и мужчин контрольной группы по χ^2 с поправкой *Yates* по полиморфным локусам генов *ANKK1/DRD2* и *SLC6A3 (DAT1)*. Установлены статистически значимые различия распределения частот аллелей *ANKK1*A1* и *ANKK1*A2* ($p=0,000003$) и генотипов *ANKK1*A1A2* и *ANKK1*A2A2* в исследуемой и контрольной группах ($p=0,000007$) со средней степенью тесноты связи *ANKK1*A1A2* с алкогольной зависимостью и повышением риска развития алкоголизма в 4,69 раза у носителей этого генотипа. Этиологическая фракция ($EF=0,32$) свидетельствует

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

о риске развития алкогольной зависимости у носителей генотипа *ANKK1*AI A2*; генотип *ANKK1*AI A2* обладает протекторным свойством – PF=0,79. Анализ распределений частот генотипов и аллелей гена *SLC6A3* показал отсутствие статистически значимых различий между выборками.

Результаты сравнительного анализа обследованных выборок по полиморфным вариантам rs1800497

гена *ANKK1/DRD2* свидетельствуют о том, что в исследуемой группе мужчин с наличием аддиктивного расстройства в форме алкогольной зависимости статистически значимо повышено количество носителей варианта **AI* по сравнению с фенотипически здоровыми мужчинами контрольной группы, и наоборот, частота **A2* в исследуемой группе статически значимо ниже этого показателя контрольной

Таблица 1

Распределение численностей генотипов и частот аллелей в генах *ANKK1/DRD2* и *SLC6A3* в выборках больных алкоголизмом и фенотипически здоровых мужчин

Ген /Полиморфный вариант	Генотип / аллель	Алкоголизм (N=117)		Контроль (N=61)	
		N	%	N	%
<i>ANKK1 / DRD2</i> <i>TaqIA / rs1800497</i>	A1/A1	-	-	-	-
	A1/A2	45	38,5	5	8,2
	A2/A2	72	61,5	56	91,8
	A1	0,1923 +/- 0,0258		0,0410 +/- 0,0179	
	A2	0,8077 +/- 0,0258		0,9590 +/- 0,0179	
<i>SLC6A3</i> <i>3'VNTR / rs27072</i>	440/440	7	6,0	6	9,8
	440/480	26	22,2	19	31,2
	480/480	81	69,2	36	60,0
	480/520	3	2,6	-	-
	440	0,1709 +/- 0,0246		0,2541 +/- 0,0394	
	480	0,8162 +/- 0,0253		0,7459 +/- 0,0394	
	520	0,0128 +/- 0,0074		-	

Таблица 2

Оценка распределения частот встречаемости генотипов и аллелей генов *ANKK1/DRD2* и *SLC6A3* в выборках больных алкоголизмом и фенотипически здоровых мужчин

Ген /Полиморфный вариант	Генотип / *аллель	χ^2	<i>p</i>	ϕ	RR	EF/PF
<i>ANKK1 / DRD2</i> <i>TaqIA / rs1800497</i>	A1/A1	-	-	-	-	-
	A1/A2	18,181***	<0,001***	0,32**	4,69	EF=0,32
	A2/A2	18,181***	<0,001***	0,32**	0,67	PF=0,79
	A1	15,211***	<0,001***	0,21**	4,69	EF=0,15
	A2	15,211***	<0,001***	0,21**	0,84	PF=0,79
<i>SLC6A3</i> <i>3'VNTR / rs27072</i>	440/440	0,879	0,258	0,07	0,61	PF=0,04
	440/480	1,690	0,132	0,10*	0,71	PF=0,11
	480/480	1,857	0,116	0,10*	1,17	EF=0,25
	480/520	1,590	0,281	0,10*	1,12	EF=0,02
	440	3,473	0,044	0,10*	0,67	PF=0,11
	480	2,409	0,080	0,08	1,10	EF=0,28
	520	1,577	0,283	0,07	-	EF=0,01

Примечание: EF – этиологическая фракция, PF – превентивная фракция, * – статистически значимые различия.

выборки. Таким образом, аллель *ANKK1*A1* является фактором риска развития алкогольной зависимости ($RR=4,69$; $EF=0,15$) с теснотой связи средней степени ($\phi=0,21$), а *ANKK1*A2* обладает протекторным свойством ($RR=0,84$; $PF=0,79$). Эти данные указывают на возможность использования генотипирования генов дофаминовой системы для оценки предрасположенности к алкогольной зависимости — у носителей **A1* гена *ANKK1/DRD2* риск формирования зависимости в 4,69 раза выше гомозигот по варианту **A2*.

При отсутствии статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей гена *SLC6A3* установлено наличие слабой тесноты связи генотипов **440/480*, **480/480* и **480/520* с алкогольной зависимостью. Аллель **440*, напротив, обладает слабыми протекторными свойствами ($RR=0,67$; $PF=0,11$; $\phi=0,1$).

Обсуждение

По данным разных авторов, проводящих исследования в области расстройств поведения зависимого характера, частоты полиморфных вариантов генов, регулирующих работу дофаминергической системы головного мозга, значительно разнятся, что, по существующему мнению, во многом обусловлено особенностями методологии и разнородностью выборок, включая этнический фактор.

В работе российских исследователей, посвященной изучению *TaqIA* ОНП гена *ANKK1/DRD2* у больных алкоголизмом с учётом пола и этнической принадлежности пациентов, частота аллеля *ANKK1*A1* у лиц мужского пола русской этнической группы составляет 0,18; у татар — 0,24. Гомозиготы по аллелю **A1* в изученной выборке выявлены только среди пациентов-татар, где их частота составила 0,05. Встречаемость генотипа *ANKK1*A1A2* у русских мужчин, больных алкоголизмом, соответствует 0,37; у татар этот показатель равен 0,39 [31].

В другом исследовании отечественных учёных, выполненном с учётом пола и национальной принадлежности обследованных, частота аллеля **A1* у русских больных алкоголизмом мужского пола составила 0,28; у мужчин татарской этнической группы — 0,25. Встречаемость генотипа **A1+* в изученных выборках соответственно составляет у русских *ANKK1*A1A1* и *ANKK1*A1A2* — 0,07 и 0,42; у татар — 0,03 и 0,44 [32].

Данные, полученные в работе, посвящённой генотипированию больных алкоголизмом в испанской выборке лиц с антисоциальными формами поведения (60% выборки), свидетельствуют о высокой частоте ал-

леля *ANKK1*A1*: среди обследованных носители варианта **A1* составили 0,39 [33].

Мета-анализ, включивший 9590 случаев генетического тестирования лиц с наличием алкогольной зависимости и 9140 случаев генотипирования представителей группы контроля из 61 исследования, выполненного в течение 1990–2012 гг., выявил умеренную ассоциацию *TaqIA* ОНП с формированием зависимости от алкоголя, наиболее характерную для представителей европеоидных популяций [5].

В мета-анализе 2019 года, посвящённом анализу связи *DRD2* с алкогольной зависимостью, на основании изучения работ за последние три десятилетия подтверждено наличие связи между геном рецептора дофамина D2 (*DRD2*) *TaqIA* (rs 1800497) и зависимостью от алкоголя ($p<0,001$); при этом общегеномный анализ не выявил доказательств влияния rs 1800497 и других SNP в области гена *DRD2* на экспрессию *DRD2* [6].

В работе, посвященной изучению *3'VNTR* в гене *DAT1 (SLC6A3)* у больных алкоголизмом с острым алкогольным психозом с учётом пола и этнической принадлежности обследованных, установлено, что у русских мужчин, больных алкоголизмом, частоты аллелей **440* и **480* составляют 0,25 и 0,75 соответственно. Частоты генотипов *DAT1*440/440* и *DAT1*440/480* и *DAT1*480/480* в исследованной авторами выборке соответствуют 0,05, 0,41 и 0,54. Характер распределения *3'VNTR* полиморфных вариантов гена *DAT1*, по мнению авторов, связан с ранней формой развития алкогольной зависимости и наличием у пациентов острого алкогольного психоза [34]. При анализе генетических характеристик аддиктов с наличием наркомании и алкоголизма ассоциация *3'VNTR* полиморфизма гена *DAT1* с алкогольной зависимостью не выявлена [35]. В исследовании полиморфного варианта rs27072 гена *SLC6A3* у больных алкоголизмом якутов и татар выявлено, что повышенный риск развития алкоголизма ассоциирован с аллелем *SLC6A3*G* и генотипом *SLC6A3*GG* [36].

Результаты представленного в данной статье исследования соответствуют данным большинства авторов, работающих в области изучения генетики аддиктивной патологии. Имеющие место различия в количественных показателях распределения частот, вероятно, обусловлены гетерогенностью проявлений заболевания и особенностями выборки, свидетельствующей о социальной сохранности пациентов.

Таким образом, генетические особенности, детерминирующие нейрхимические и нейрофизиологические паттерны индивида, являются прогностически значимыми факторами риска формирования аддикции. Механизмы формирования зависимости от ПАВ, гете-

рогенности и течения аддиктивной патологии имеют комплексный характер и в настоящее время изучены недостаточно [37]. Прием ПАВ может оказывать влияние на физиологические процессы организма (в частности, на энергетический обмен, реакцию на стресс, пластические процессы и системы детоксикации) посредством изменения экспрессии генов, в том числе, кодирующих работу нейромедиаторных систем головного мозга [38]. Алкогольная интоксикация, как следствие злоупотребления алкоголем, может стать причиной возникновения системного оксидативного стресса организма, на фоне которого возможно развитие острого алкогольного психоза. Полученные в исследовании данные важны для понимания этиопатогенеза психических расстройств в форме аддиктивного поведения и для выбора препаратов при терапии острых психозов, обусловленных алкогольной интоксикацией.

Изучение аддиктивного поведения с использованием молекулярно-генетических методов исследования позволяет оценить вклад генетического компонента в этиопатогенез аддикций, расширяет понимание этиопатогенетических механизмов формирования зависимого поведения и течения заболевания, способствует поиску терапевтических мишеней и разработке профилактических программ. Своевременное прогнозирование предрасположенности к аддиктивной патологии на основе генотипирования позволяет оптимизировать превентивные методики и лечебные мероприятия с целью продления ремиссии у пациентов.

Литература

- Morgenstern J. et al. The comorbidity of alcoholism and personality disorders in a clinical population: prevalence rates and relation to alcohol typology variables. *J. Abnorm. Psychol.* 1997; 106(1):74–84.
- Nurnberg H.G., Rifkin A., Dodi S. A systematic assessment of the comorbidity of DSM-III-R personality disorders in alcoholic outpatients. *Compr. Psychiatry.* 1993; 34(6):447–454.
- Bontempi S. et al. Identification and characterization of two nuclear factor-kappaB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. *Endocrinology* 2007; 148(5):2563–2570.
- Fiorentini C. et al. Nerve growth factor regulates dopamine D(2) receptor expression in prolactinoma cell lines via p75(NGFR)-mediated activation of nuclear factor-kappaB. *Mol. Endocrinol.* 2002; 16(2):353–366.
- Wang F. et al. A large-scale meta-analysis of the association between the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism and alcohol dependence. *Hum. Genet.* 2013; 132(3):347–358.
- Jung Y., Montel R.A., Shen P.H., Mash D.C., Goldman D. Assessment of the Association of D2 Dopamine Receptor Gene and Reported Allele Frequencies With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(11):e1914940.
- Matsushita S. et al. Alcoholism, ALDH2*2 allele and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene: an association study. *Psychiatry Res.* 2001; 104(1):19–26.
- Noble E.P. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes *Pharmacogenomics.* 2000; 1:309–333.
- Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 *Hum Mutat.* 2004/05/18 ed. 2004; 23(6):540–545.
- Noble E.P. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 116B(1):103–125.
- Ponce G. et al. The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders *Neurotox. Res.* 2009/06/16 ed. 2009; 16(1):50–59.
- Mota N.R., Araujo-Jnr E.V., Paixão-Côrtes V.R., Bortolini M.C., Bau C.H. Linking dopamine neurotransmission and neurogenesis: The evolutionary history of the NTAD (NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2) gene cluster. *Genet. Mol. Biol.* 2012; 35(4):912–918. doi:10.1590/s1415-47572012000600004.
- Meylan E., Tschopp J. The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress. *Trends Biochem. Sci.* 2005; 30(3):151–159.
- Blum K. et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol.* 1991; 8(5):409–416.
- Amadéo S. et al. D2 dopamine receptor gene and alcoholism. *J. Psychiatr. Res.* 1993; 27(2):173–179.
- Parsian A. et al. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991; 48(7):655–663.
- Neiswanger K., Hill S.Y., Kaplan B.B. Association and linkage studies of the TAQI A1 allele at the dopamine D2 receptor gene in samples of female and male alcoholics. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 60(4):267–271.
- Foley P.F. et al. Association studies of neurotransmitter gene polymorphisms in alcoholic Caucasians. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; (1025):39–46.
- Hietala J. et al. Allelic association between D2 but not D1 dopamine receptor gene and alcoholism in Finland. *Psychiatr. Genet.* 1997;7(1):19–25.
- Kono Y. et al. Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene *Am. J. Med. Genet.* 1997; 74(2):179–182.
- Noble E.P. Polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene and alcoholism and other substance use disorders. *Alcohol Suppl.* 1994; (2):35–43.
- Ovchinnikov I.V. et al. Polymorphism of dopamine D2 and D4 receptor genes and Slavic-surnamed alcoholic patients. *Addict. Biol.* 1999; 4(4):399–404.
- Bolos A.M. et al. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *JAMA.* 1990; 264(24):3156–3160.
- Cruz C. et al. The dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Arch. Med. Res.* 1995; 26(4):421–426.
- Gelernter J. et al. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA.* 1991; 266(13):1801–1807.
- Goldman D. et al. Linkage and association of a functional DRD2 variant [Ser311Cys] and DRD2 markers to alcoholism, substance abuse and schizophrenia in Southwestern American Indians. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 74(4):386–394.
- Lobos E.A., Todd R.D. Association analysis in an evolutionary context: cladistic analysis of the DRD2 locus to test for association with alcoholism. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 81(5):411–419.
- Waldman I.D., Robinson B.F., Rhee S.H. A logistic regression extension of the transmission disequilibrium test for continuous traits: application to linkage disequilibrium between alcoholism and the candidate genes DRD2 and ADH3. *Genet. Epidemiol.* 1999; 17(1):79–84.

29. Doucette-Stamm L.A., Blakely D.J., Tian J., Mockus S., Mao J.I. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet Epidemiol.* 1995; 12(3):303-8.
30. Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N., et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet.* 2001 Aug; 60(2):107-16.
31. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Валинурова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфизма гена D2-рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2000; 7:37-40.
32. Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций NcoI и TaqI A полиморфизма гена D2 рецептора дофамина с опийной наркоманией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 4:46-49.
33. Ponce G., Jimenez-Arriero M.A. Rubio G., Hoenicka J. Ampuero I., Ramos J.A., Palomo T. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry.* 2003; 18(7):356-360.
34. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Оценка VNTR-полиморфизма в гене переносчика дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2001; 5:43-45.
35. Кибитов О.А. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании. Автореферат дисс. докт. мед. наук. М., 2013; 49 с.
36. Зайнуллина А.Г., Казанцева А.В., Куличкин С.С., Фёдорова С.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гаплотипов гена *SLC6A3* с хроническим алкоголизмом в популяциях якутов из Республики Саха (Якутия) и татар из республики Башкортостан. *Наркология.* 2010; 10: 50-54.
37. Фасхутдинова Г.Г., Гайсина Д.А., Куличкин С.С., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты зависимости от психоактивных веществ. *Медицинская генетика.* 2007; 6(7):3-11.
38. Rhodes J.S., Crabbe J.C. Gene expression induced by drugs of abuse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:26-33.
8. Noble E.P. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes *Pharmacogenomics.* 2000; 1:309-333.
9. Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 *Hum Mutat.* 2004/05/18 ed. 2004; 23(6):540-545.
10. Noble E.P. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 116B(1):103-125.
11. Ponce G. et al. The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders *Neurotox. Res.* 2009/06/16 ed. 2009; 16(1):50-59.
12. Mota N.R., Araujo-Jnr E.V., Paixão-Côrtes V.R., Bortolini M.C., Bau C.H. Linking dopamine neurotransmission and neurogenesis: The evolutionary history of the NTAD (NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2) gene cluster. *Genet. Mol. Biol.* 2012; 35(4):912-918. doi:10.1590/s1415-47572012000600004).
13. Meylan E., Tschopp J. The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress. *Trends Biochem. Sci.* 2005; 30(3):151-159.
14. Blum K. et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol.* 1991; 8(5):409-416.
15. Amadéo S. et al. D2 dopamine receptor gene and alcoholism. *J. Psychiatr. Res.* 1993; 27(2):173-179.
16. Parsian A. et al. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. *Studies of association and linkage. Arch. Gen. Psychiatry.* 1991; 48(7):655-663.
17. Neiswanger K., Hill S.Y., Kaplan B.B. Association and linkage studies of the TAQI A1 allele at the dopamine D2 receptor gene in samples of female and male alcoholics. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 60(4):267-271.
18. Foley P.F. et al. Association studies of neurotransmitter gene polymorphisms in alcoholic Caucasians. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1025:39-46.
19. Hietala J. et al. Allelic association between D2 but not D1 dopamine receptor gene and alcoholism in Finland. *Psychiatr. Genet.* 1997; 7(1):19-25.
20. Kono Y. et al. Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene *Am. J. Med. Genet.* 1997; 74(2):179-182.
21. Noble E.P. Polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene and alcoholism and other substance use disorders. *Alcohol Suppl.* 1994; (2):35-43.
22. Ovchinnikov I.V. et al. Polymorphism of dopamine D2 and D4 receptor genes and Slavic-surnamed alcoholic patients. *Addict. Biol.* 1999; 4(4):399-404.
23. Bolos A.M. et al. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism. *JAMA.* 1990; 264(24):3156-3160.
24. Cruz C. et al. The dopamine D2 receptor gene TaqI A1 polymorphism and alcoholism in a Mexican population. *Arch. Med. Res.* 1995; 26(4):421-426.
25. Gelernter J. et al. No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA.* 1991; 266(13):1801-1807.
26. Goldman D. et al. Linkage and association of a functional DRD2 variant [Ser311Cys] and DRD2 markers to alcoholism, substance abuse and schizophrenia in Southwestern American Indians. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 74(4):386-394.
27. Lobos E.A., Todd R.D. Association analysis in an evolutionary context: cladistic analysis of the DRD2 locus to test for association with alcoholism. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 81(5):411-419.
28. Waldman I.D., Robinson B.F., Rhee S.H. A logistic regression extension of the transmission disequilibrium test for continuous traits: application to linkage disequilibrium between alcoholism and the candidate genes DRD2 and ADH3. *Genet. Epidemiol.* 1999; 17(1):79-84.

References

1. Morgenstern J. et al. The comorbidity of alcoholism and personality disorders in a clinical population: prevalence rates and relation to alcohol typology variables. *J. Abnorm. Psychol.* 1997; 106(1):74-84.
2. Nurnberg H.G., Rifkin A., Doddi S. A systematic assessment of the comorbidity of DSM-III-R personality disorders in alcoholic outpatients. *Compr. Psychiatry.* 1993; 34(6):447-454.
3. Bontempi S. et al. Identification and characterization of two nuclear factor-kappaB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. *Endocrinology.* 2007; 148(5):2563-2570.
4. Fiorentini C. et al. Nerve growth factor regulates dopamine D(2) receptor expression in prolactinoma cell lines via p75(NGFR)-mediated activation of nuclear factor-kappaB. *Mol. Endocrinol.* 2002; 16(2):353-366.
5. Wang F. et al. A large-scale meta-analysis of the association between the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism and alcohol dependence. *Hum. Genet.* 2013; 132(3):347-358.
6. Jung Y., Montel R.A., Shen P.H., Mash D., Goldman D. Assessment of the Association of D2 Dopamine Receptor Gene and Reported Allele Frequencies With Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA New Open.* 2019; 2(11):e1914940. Published 2019 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.14940
7. Matsushita S. et al. Alcoholism, ALDH2*2 allele and the A1 allele of the dopamine D2 receptor gene: an association study. *Psychiatry Res.* 2001; 104(1):19-26.

29. Doucette-Stamm L.A., Blakely D.J., Tian J., Mockus S., Mao J.I. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Genet. Epidemiol.* 1995; 12(3):303-308.
30. Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N., et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin. Genet.* 2001 Aug; 60(2):107-116.
31. Galeeva A.R., Jur'ev E.B., Valinurova I.R., Khusnutdinova E.K. Izuchenie polimorfizma gena D2-receptora dofamina u muzhchin raznoj jetnicheskoj prinadlezhnosti s ostrym alkogol'nym psihozom [The combined effect of genetic factors and attention deficit hyperactivity disorder on the development of dependence on synthetic cannabinoids]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]* 2000; 7:37-40. (In Russ.)
32. Gareeva A.E., Jur'ev E.B., Khusnutdinova E.K. Analiz asociacij NcoI i TaqI A polimorfizma gena D2 receptora dofamina s opijnoj narkomaniej [Analysis of the associations of NcoI and TaqI A polymorphism of the D2 dopamine receptor gene with opium addiction]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2004; 4: 46-49. (In Russ.)
33. Ponce G., Jimenez-Arriero M.A., Rubio G., Hoenicka J., Ampuero I., Ramos J.A., Palomo T. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry.* 2003; 18(7):356-360.
34. Galeeva A.R., Jur'ev E.B., Khusnutdinova E.K. Ocenka VNTR-polimorfizma v gene perenoschika dofamina u muzhchin raznoj jetnicheskoj prinadlezhnosti s ostrym alkogol'nym psihozom [Assessment of VNTR-polymorphism in the dopamine transporter gene in men of different ethnicity with acute alcoholic psychosis]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2001; 5: 43-45. (In Russ.)
35. Kibitov O.A. Molekuljarno-geneticheskij profil' dofaminovoj nejro-mediatornoj sistemy pri alkogolizme i geroinovoj narkomanii [Molecular genetic profile of the dopamine neurotransmitter system in alcoholism and heroin addiction]. *Avtoreferat diss. dokt. med. nauk.* M., 2013; 49 (In Russ.)
36. Zainullina A.G., Kazantseva A.V., Kulichkin S.S. Fedorova S.A., Khusnutdinova E.K. Analiz asociacij gaplotipov gena SLC6A3 s hronicheskim alkogolizmom v populjacijah jakutov iz Respubliki Saha (Jakutija) i tatar iz respubliki Bashkortostan [Analysis of association of SLC6A3 gene haplotype and chronic alcoholism in Yakut population from Republic Sakha (Yakutia) and tatar population from Bashkortostan]. *Narkologija [Narcology]* 2010; 10: 50-54. (In Russ.)
37. Faskhutdinova G.G., Gaysina D.A., Kulichkin S.S., Khusnutdinova E.K. Molekuljarno-geneticheskie aspekty zavisimosti ot psihoaktivnyh veshhestv [Molecular-genetic aspects of psychoactive substance dependence]. *Medicinskaja genetika [Medical Genetics]* 2007; 6(7): 3-11. (In Russ.)
38. Rhodes J.S., Crabbe J.C. Gene expression induced by drugs of abuse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5:26-33.