

ОГЛЯД

УДК 575.1:613.81

*T.I. Панова***ГЕННЫЕ МУТАЦИИ КАК ПРИЧИНА ФОРМИРОВАНИЯ АЛКОГОЛИЗМА***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина*

Реферат. Предрасположенность к алкоголизму может быть обусловлена мутацией не в одном, а в нескольких генах. Эти гены расположены в 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17 хромосомах, кодируют синтез разных веществ: алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, адгезивных молекул нейронов, нейроспецифичной гамма-протеинкиназы С, дофамина, рецепторов и транспортеров дофамина и норадреналина, адаптационного белка 14-3-3 дзета. В любом случае, все эти молекулы тем или иным способом оказываются вовлечёнными либо в метаболизм этанола, либо оказываются мишениями его действия. Нередко эти гены скреплены с другими генами: с геном, отвечающим за размеры и обём головного мозга (белого и серого вещества), за продолжительность сна и т.д.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, генетическая предрасположенность

В течение 10 лет в экспериментальной лаборатории кафедры физиологии ДонНМУ изучаются разные аспекты механизмов развития опиоидной и алкогольной зависимостей, используя белых лабораторных крыс. Мы обратили внимание, что скорость формирования зависимости, степень её выраженности, податливость коррекции лекарственными веществами, степень обратимости возникших нарушений отличаются у разных особей. Диапазон этих различий неодинаковый для разных изучаемых параметров. Например, по силе выраженности проявлений морфинной абстиненции (экстензорные судороги, диарея) особи различались между собой в семьдесят раз; по добровольному предпочтению алкоголя – в четыре-семь раз; по скорости формирования принудительной алкогольной зависимости – в два-три раза; по болевой чувствительности – в полтора-два раза, и т.д. [2, 5]. Используя разные подходы для коррекции нарушений (модуляция опиоидной рецепции коменовой кислотой, блокада дофаминовых рецепторов D₂ галоперидолом, модуляция синтеза дофамина левокомом, метаболическая коррекция углеводного обмена), мы обнаружили, что их эффективность тоже неодинакова для разных особей [3].

С другой стороны, совершенно разные подходы дают схожие результаты. Так, например, добиться уменьшения влечения к этанолу (в разной степени выраженности) можно и путём метаболической коррекции углеводного обмена, и путём модуляции дофаминергической системы (рецепции и метаболизма), и путём создания более благоприятных условий среды существования (отменив ежедневное обязательное стрессирование) [4].

Анализ собственных данных и литературы говорит о том, что в развитии любой патологии большой удельный вес принадлежит индивидуальным особенностям организма, иными словами: его генетическим особенностям.

В последнее десятилетие чрезвычайно популярна теория генетической предрасположенности к алкоголизму и другим видам зависимостей. Отдельные данные в пользу этой теории начали накапливаться с 90-годов XX века, когда впервые было обнаружено, что в печени есть несколько изоферментов алкогольдегидрогеназы, кодирующихся разными аллелями одного гена [21]. Активность этих изоферментов по отношению к их субстрату – этанолу – разная, отличается в десятки раз. Наличие разных аллелей одного гена считают результатом закрепившейся мутации этого гена [1]. Но особенно мощным толчком к дальнейшему укреплению позиций теории генетической предрасположенности послужили открытия уже III тысячелетия: расшифровка генома человека, обнаружение механизмов и закономерностей мутаций в генах [6, 8, 17, 18].

Во-первых, было обнаружено несколько возможных механизмов мутаций (хромосомных aberrаций): транслокация – изменение положения отдельного участка хромосомы (перемещение в своей или даже в другую хромосому), делеция (утрата участка хромосомы), (инверсия – поворот на 180° отдельных участков хромосомы), дупликация (удвоение фрагмента хромосомы). Во-вторых, установлено, что указанные изменения затрагивают не отдельные гены, а целые участки хромосом, иногда довольно протяжённые. На таких протяжённых участках могут «умещаться» не один, а несколько генов, кодирующих совершенно разные молекулы, а следовательно, и разные функции [6, 8]. Как правило, «скрепленными» оказываются не более двух-трёх признаков. Вероятно, это можно объяснить тем, что только 1,5 % всего генетического материала непосредственно кодирует белки или функциональную РНК, а остальная часть является некодирующей ДНК, которую часто называют мусорной ДНК, или «наполнителем» [12, 17, 18]. Поэтому два соседних гена могут отстоять друг от друга на большое расстояние. В-третьих, установлено, что суть мутации чаще всего состоит в нарушении связи между двумя нитями хромосомы. Либо эта связь упрочдается, переходя из разряда лёгких (например, водородных) в разряд

прочных (ковалентных). В этом случае две нити прочно сшиваются между собой, и становится невозможной экспрессия генома, т.е. расплетание двух нитей ДНК в момент считывания с них информации, что в дальнейшем повлечёт за собой невозможность синтеза соответствующей молекулы. Либо, наоборот, связь между двумя нитями ДНК ослабевает, что влечёт за собой избыточный синтез определённой молекулы. Причиной изменения характера связи могут быть интеркалянты — молекулы (как правило, ароматической природы), внедряющиеся между двумя нитями ДНК и нарушающие между ними связи.

С учётом вышесказанного становится понятным, почему склонность к алкоголизму может быть обусловлена мутациями в самых разных генах: ответственных за синтез ферментов метаболизма этанола, за синтез нейромедиаторов, за синтез ферментов катаболизма нейромедиаторов. В хромосомах мышей алкогользависимых инбредных линий картировано уже 24 локуса, имеющих отношение к алкогольной зависимости. 5 из этих локусов отличаются у линейных животных с разной чувствительностью к алкоголю. Алкогольная чувствительность у мышей оценивается по средней продолжительности сна после приема алкоголя.

Проиллюстрируем сказанное несколькими примерами. Как уже упоминалось выше, наследственная склонность к алкоголизму у человека наблюдается при разных соотношениях двух аллелей одного гена — *Adh8a* и *Adh8b*, которые находятся в тринадцатой хромосоме и отвечают за синтез алкогольдегидрогеназы [27]. Аминокислотная последовательность алкогольдегидрогеназ *ADH8A* и *ADH8B*, кодируемая этими двумя аллелями, совпадает на 86%. Кинетические исследования показали, что *ADH8A* метаболизирует этанол с максимальной скоростью 13,4 нмоль/мин/мг белка, в то время как *ADH8B* вообще не способна метаболизировать этанол. 4-Метил пиразол, классический конкурентный ингибитор алкогольдегидрогеназы, не оказывает ингибирующего действия на *ADH8A*. Зато фермент *ADH8B* обладает способностью эффективно биотрансформировать цепочки первичных спиртов длиной в пять и более атомов углерода, а также S-гидроксиметилглютион, и напротив, фермент *ADH8A* не способен эффективно метаболизировать эти субстраты [27]. Изофермент *ADH8B* кодируется рецессивной аллелью. Гомозиготные индивиды, обладающие двумя копиями этой аллели, после приёма алкоголя испытывают неприятные симптомы (прилив крови, тошноту) и поэтому употребляют алкоголь гораздо реже и в меньших количествах. В Восточной и Средней Азии процент гомозиготных носителей гораздо выше, чем в европеоидных популяциях. Это считается основной причиной меньшей распространённости алкоголизма в странах Востока [21, 22]. В европейской популяции рецессивная аллель *Adh8b* встречается гораздо реже, соответственно и распространенность алкоголизма в Европе выше. (По данным ВОЗ, в 2011 году Украина занимала пятое место среди 188 стран мира по потреблению алкоголя: 15,6 л чистого этанола на душу населения. Первые четыре места

у Молдовы, Чехии, Венгрии, России. Последние места в этом рейтинге у Афганистана, Пакистана, Кувейта, Мавритании, Ливии — 0,02 л [7]). С другой стороны, отсутствие алкогольдегидрогеназы *ADH8A* у представителей монголоидной расы: индейцев, чукчей, эвенков и других народов Севера приводит к быстрому опьянению, что и послужило причиной их лёгкой и быстрой алкоголизации, а затем и колонизации в 19 веке.

Аналогичные результаты получены и на крысах. Путём отбора на протяжении 70 поколений крыс линии Вистар были сформированы две линии пьющих и непьющих крыс. Непьющие крысы при неограниченном доступе и свободном выборе воды и 10% этанола выпивают в сутки 0,3-0,6 г/кг спирта, а пьющие крысы 4,5-5,0 г/кг (первая подгруппа — умеренно пьющие); 7,0-7,5 г/кг (вторая подгруппа — сильно пьющие). Кроме того, пьющие крысы быстрее приобретают толерантность к этанолу — уже через 1 месяц после предоставления неограниченного доступа к этанолу они потребляют половину максимальной дозы. У непьющих крыс идентифицирована аллель альдегиддегидрогеназы-2: эта аллель кодирует фермент с низким сродством к никотинамид-аденин-динуклеотиду (НАД⁺). У пьющих крыс выявлены две аллели этого гена: аллель альдегиддегидрогеназы-1 и альдегиддегидрогеназы-3. Эти разновидности фермента имеют сродство к НАД⁺ в 4-5 раз выше. Авторы делают вывод, что генетическая непредрасположенность к алкоголю у непьющих крыс (имеющих аллель фермента альдегиддегидрогеназы-2) обусловлена низкой окислительной активностью (в 4-5 раз ниже, чем у пьющих) митохондриальной восстановленной формы НАД⁺ и комплекса убихинона I. Из-за низкой способности окислять ацетальдегид в митохондриях после приёма алкоголя у непьющих крыс наблюдается «ацетальдегидный взрыв» — т.е. концентрация ацетальдегида в пять раз выше, чем у пьющих, после приёма такой же дозы. Вероятно, тяжёлый токсический эффект ацетальдегида предохраняет непьющих крыс от дальнейшего потребления этанола. Любопытно, что концентрации этанола при этом одинаковы как в организме пьющих, так и непьющих крыс. Авторы делают вывод, что высокая активность альдегиддегидрогеназы является генетической причиной предрасположенности к потреблению больших количеств алкоголя, развитию толерантности и алкоголизму [25].

К этому можем добавить, что мы в нашей лаборатории наблюдали, что белые лабораторные крысы имеют более выраженную склонность к алкоголизму, чем пёстроокрашенные (помесь белых и диких серых). Так, стойкая алкогольная зависимость (наличие зависимости определяли по предпочтению этанола в условиях свободного выбора) у белых крыс развивается через 3-4 месяца принудительной алкоголизации, а у пёстроокрашенных — через 4-6 месяцев.

Как уже отмечалось выше, поскольку одни гены часто сцеплены с другими генами, то предрасположенность к алкоголизму может быть сцеплена с другими характеристиками. Так, аллельные варианты гена NrCAM (Neuronal cell

adhesion molecule) связаны с аутизмом и склонностью к развитию зависимостей разных этиологий. В то же время гаплотип со сниженным количеством рецепторов NrCAM является врождённой защитой против развития зависимостей многих этиологий у людей и мышей. Выведена линия мышей с пониженной экспрессией NrCAM-NrCAM гена, генетически защищённая от развития каких-либо зависимостей и политоксикоманий. Показательно, что у этих мышей снижена мотивационная функция, они демонстрируют меньшую активность в лабиринте. Соответственно, при блокаде NrCAM-рецепторов антагонистами, в тесте предпочтения места у мышей не развивалось пристрастие к морфину, кокаину, амфетамину; а в лабиринте они не проявляли любопытство к новым объектам. Авторы предполагают, возможно, своё регулирующее действие NrCAM оказывают через глутаматергическую систему. Ингибитор фермента глутаминазы — пролил-лейцил-глицинамид — уменьшает предпочтение алкоголя в teste выбора места [19].

Вариации в одиннадцатой хромосоме (ген q14.2) сопровождаются изменениями и в размерах и объёме головного мозга (белого и серого вещества в коре мозга, мозжечке, хвостатом ядре, желудочках мозга). Это, в свою очередь, потенциально влияет на предрасположенность к злоупотреблению алкоголя. Хотя авторы не исключают непосредственной взаимосвязи между генетическими вариациями в q14.2 и склонностью к алкоголизму [10].

У мышей рекомбинантных инбредных линий, изначально предрасположенных к формированию зависимости различной этиологии (от морфина, кокаина, этанола), с помощью генетического анализа выявлены локусы количественных изменений признаков в хромосомах 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15 и 17. Характерно, что все эти локусы расположены рядом или близко от локусов, ответственных за функционирование и параметры дофаминергической системы (поглощение и связывания с рецепторами). Соответственно, у этих мышей в синаптосомальных оболочках с помощью количественной авторадиографии выявлено изменение плотности транспортеров дофамина. Эти изменения были общими для всех трёх изучаемых зависимостей [15]. С 1990 года, когда был обнаружен ген рецептора к дофамину, считается, что недостаток дофаминергических влияний мезокортилимбической системы лежит в основе наследственного алкоголизма [14]. Хотя некоторые авторы высказывают сомнение в значимости дефектов дофаминергической системы для алкоголизма [13].

Установлено, что ген, ответственный за синтез транспортера норадреналина, сцеплен с геном продолжительности сна. Поэтому у мышей инбредных линий с врождённо долгим сном наблюдается дефицит норадренергической системы и врождённая склонность к алкоголизму. Уровень переносчика норадреналина у них на 30-50% ниже, чем в норме. Авторы полагают, что ген транспортера норадреналина является одним из многих возможных генетических факторов, влияющих на чувствительность к этанолу [16].

Мутации гена, кодирующего нейроспецифичный подтип протеинкиназы С — гамма-протеинкиназу С, влияют на потребление этанола и компульсивное поведение. Мыши, лишённые этого гена, потребляли этанола в два раза больше, чем контрольные, в режиме свободного выбора питья, и демонстрировали повышенную импульсивность, беспокойство в сигнальных аппетит-тестах. Таким образом, гамма-подтип протеинкиназы С может быть важным внутриклеточным посредником одного или нескольких нейрохимических путей, включённых в механизм повышенной предрасположенности к алкоголизму [11].

Полиморфизм генов некоторых нейротрансмиттеров, в первую очередь гена дофамина, влияет на гедоническое и агедоническое поведение. Поэтому полиморфизм этих генов ассоциирован с ожирением, сексуальной, алкогольной, наркотической зависимостями [9].

У мышей, при свободном выборе питья предлагающих алкоголь, изменения экспрессии генов в миндалине происходят примерно через неделю, т.е. на начальном этапе потребления алкоголя. Особенно значительна экспрессия гена, ответственного за синтез адаптационного белка 14-3-3Ж. Независимый анализ ПЦР (полимеразная цепная реакция) подтвердил значительное повышение в миндалине белка 14-3-3Ж именно в период эскалации потребления алкоголя, когда мыши переходили от потребления низких доз алкоголя к высоким дозам. Причём тяга к алкоголю была так высока, что мыши становились нечувствительными даже к хинину, добавленному в алкоголь. Авторы считают молекулу белка 14-3-3Ж новым модулятором эскалации употребления алкоголя [20].

В пользу теории генетической предрасположенности к алкоголизму свидетельствуют и статистические исследования. Так, мужской алкоголизм встречается гораздо чаще, чем женский. Эту разницу объясняют и биологическими, и социальными причинами, однако до сих пор такие различия между полами не имеют удовлетворительного объяснения. Поэтому делаются попытки найти генетические причины различий между мужским и женским алкоголизмом [24]. В целом чрезмерное пристрастие к алкоголю (алкогольная зависимость) наблюдается у 3-4% лиц в популяции.

Исследования семей, близнецов и приёмных детей указывают на семейный характер алкоголизма с высоким уровнем наследуемости (50-60% для мужчин; данные по наследуемости женского алкоголизма менее многочисленны и несколько противоречивы). В настоящее время ведутся широкомасштабные исследования наследственных причин алкоголизма. В 1998 г. был заложен совместный проект, включающий 105 многопоколенных семей и 1200 семей, в которых имеется по крайней мере три родственника первого колена, включая probanda с алкоголизмом. По результатам проекта опубликовано 68 статей [23]. Для многопоколенных семей есть указания на сцепление с хромосомами 1, 4 и 7. В этом проекте одновременно ведётся поиск генов и для других

химических зависимостей. Одним из важных аспектов исследования зависимостей является изучение индивидуальных различий в реакции на психотропные средства.

Таким образом, многообразие причин возникновения алкоголизма объясняет и многообразие подходов к его лечению: химическую коррецию нейромедиаторных систем, коррекцию белкового, углеводного, липидного метаболизма, психотерапию, трудотерапию, социальную реабилитацию.

T. Panova

Gene Mutations as the Cause of Alcoholism Formation

Predisposition to alcoholism may be caused by mutations not in one, in several genes. These genes are located in the 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17 chromosomes. These genes encode the synthesis of various substances: alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase, adhesion molecules of neurons, nonspecific gamma-protein kinase C, dopamine, receptors and carriers of dopamine and norepinephrine, adaptive protein 14-3-3 дзета. In any case, all these molecules in some way are involved in the metabolism of ethanol or are targets of its action. Quite often these genes are linked with other genes: with the gene responsible for the size and volume of the cerebral cortex (gray and white matter) for the duration of sleep etc (University clinic. — 2013. — Vol.9, №2. — P. 244-247).

Key words: alcohol addiction, genetic predisposition.

Т.І. Панова

Генні мутації як причина формування алкоголізму

Схильність до алкоголізму може бути обумовлена мутацією не в одному, а в декількох генах. Ці гени розташовані в 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 17 хромосомах, кодують синтез різних речовин: алкогольдегідрогенази та альдегіддегідрогенази, адгезивних молекул нейронів, нейроспеціфічної гамма-протеїнкінази С, дофаміну, рецепторів і транспортерів дофаміну і норадреналіну, адаптаційного білка 14-3-3 дзета. У будь-якому випадку, всі ці молекули тим чи іншим чином виявляються залученими або в метаболізм етанолу, або виявляються мішенями його дії. Нерідко ці гени зчеплені з іншими генами: з геном, відповідальним за розміри і об'єм головного мозку (бліої і сирої речовини), за тривалість сну і т.д (Університетська клініка. — 2013. — Т.9, №2. — С. 244-247).

Ключові слова: алкогольна залежність, генетична схильність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза / Ауэрбах Ш. — М.: Мир, 1978. — 463 с.
2. Бортникова А.К. Изменение добровольного потребления глюкозы алкогользависимыми крысами / Бортникова А.К. // Матеріали Х Міжнародної студентської конференції «Перший крок в науку-2013», 11-12 квітня 2013 року. — Вінниця, 2013. — С. 10-11.
3. Курілов В.Л. Изменение влечения к алкоголю у алкоголь зависимых крыс путем модуляции активности дофаминовых рецепторов / Курілов В.Л., Челобеев С.С. // Матеріали Х Міжнародної студентської конференції «Перший крок в науку-2013», 11-12 квітня 2013 року. — Вінниця. — С. 33-34.
4. Кошеленко Е.С. Роль эмоционального стресса в формировании алкогольной зависимости у крыс / Кошеленко Е.С., Чижевская Ю.В. // Матеріали 75-го Міжнародного медичного конгресу молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» 24-26 квітня 2013 року. Донецьк, 2013. — С. 52.

5. Панова Т.И. Нейрофізіологічні механізми та системні прояви модуляції опіоїдної рецепції (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед.н.: спец. 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / Панова Т.І.; Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. — Донецьк, 2009. — 34 с.
6. Тарантул В.З. Геном человека. Энциклопедия, написанная четырьмя буквами / Тарантул В.З. — Языки славянской культуры, 2003. — 396 с.
7. Рейтинг стран мира по уровню потребления алкоголя — информация об исследовании <http://gtmarket.ru/ratings/rating-countries-alcohol-consumption/info>
8. Ридли Мэтт. Геном: автобиография вида в 23 главах / Ридли Мэтт. — М.: Эксмо, 2008. — 432 с.
9. Blum K. Sex, drugs, and rock "n" roll: hypothesizing common mesolimbic activation as a function of reward gene polymorphisms. Review / Blum K., Werner T., Carnes S., Carnes P., Bowirrat A., Giordano J., Oscar-Berman M., Gold M. // J. Psychoactive Drugs. — 2012. — Vol. 44, №. 1. — P. 38-55.
10. Boutte D. Association of genetic copy number variations at 11q14.2 with brain regional volume differences in an alcohol use disorder population / Boutte D., Calhoun V.D., Chen J., Sabbaghi A., Hutchison K., Liu J. // Alcohol. — 2012. — Vol. 46, №. 6. — P. 519-527.
11. Bowers B.J. Ethanol consumption and behavioral impulsivity are increased in protein kinase C γ null mutant mice / Bowers B.J., Wehner J.M. // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21, No. 21. — RC180.
12. Claverie J. Fewer genes, more noncoding RNA / Claverie J. // Science. — 2005. — Vol. 309, №. 5740. — P. 1529-1530.
13. Cooper B. Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium / Cooper B. // Brit. J. of Psychiatry. — 2001. — Vol. 178, №. 40. — P. 91-102.
14. Drobilenkov A.V. Activation of programmed cell death and degenerative changes of neurons of mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of inherited alcohol addiction / Drobilenkov A.V., Karelina N.R. // Morfologiiia. — 2012. — Vol. 141, № 1. — P. 16-22.
15. Gill K.J. Genetic influences on drug-induced psychomotor activation in mice / Gill K.J., Boyle A.E. // Genes Brain Behav. — 2008. — Vol. 7, №. 8. — P. 859-868.
16. Haughey H.M. Norepinephrine transporter: a candidate gene for initial ethanol sensitivity in inbred long-sleep and short-sleep mice / Haughey H.M., Kaiser A.L., Johnson T.E. [et all]. // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2005. — Vol. 29, №. 10. — P. 1759-1768.
17. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // Nature. — 2001. — Vol. 409, №. 6822. — P. 860-921.
18. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // Nature. — 2004. — Vol. 431, №. 7011. — P. 931-945.
19. Ishiguro H. Association of PTPRB gene polymorphism with drug addiction / Ishiguro H., Gong J.P., Hall F.S., Arinami T., Uhl G.R. // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. — 2008. — Vol. 147B, №. 7. — P. 1167-1172.
20. Lesscher H.M. Amygdala 14-3-3 β as a novel modulator of escalating alcohol intake in mice / Lesscher H.M., Houthuijzen J.M., Groot Koerkamp M.J., Holstege F.C., Vanderschuren L.J. // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, №. 5.
21. Muramatsu T. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai / Muramatsu T., Wang Z.C., Fang Y.R., [et all]. // Human Genetics. — 1995. — Vol. 96, №. 2. — P. 151-154.
22. Neumark Y.D. Alcohol dehydrogenase polymorphisms influence alcohol-elimination rates in a male Jewish population / Neumark Y.D., Friedlander Y., Durst R., [et all]. // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2004. — Vol. 28, №. 1. — P. 10-14.
23. Plomin R. Psychopathology in the postgenomic era / Plomin R. // Annu. Rev. Psychol. — 2003. — Vol. 54. — P. 205-228.
24. Prescott C.A. Sex differences in the genetic risk for alcoholism / Prescott C.A. // Alcohol. Research & Health. — 2002. — Vol. 26, №. 4. — P. 264-273.
25. Quintanilla M.E. The UChA and UChB rat lines: metabolic and genetic differences influencing ethanol intake. Review / Quintanilla M.E., Israel Y., Sapag A., Tampier L. // Addict Biol. — 2006. — Vol. 11, №. 3-4. — P. 310-323.
26. Reilly M.T. Using genetically engineered animal models in the postgenomic era to understand gene function in alcoholism / Reilly M.T., Harris R.A., Noronha A. // Alcohol. Res. — 2012. — Vol. 34, №. 3. — P. 282-291.
27. Reimers M.J. Two zebrafish alcohol dehydrogenases share common ancestry with mammalian class I, II, IV, and V alcohol dehydrogenase genes but have distinct functional characteristics / Reimers M.J., Hahn M.E., Tanguay R.L. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, №. 37. — 38303-38312.

Надійшла до редакції: 17.05.2013