

УДК 575.162

Л.И. ЛЕВКОВЕЦ

аспирант, сотрудник отраслевой лаборатории
«Лонгитудинальные исследования»¹



Т.Л. ЛЕБЕДЬ

заведующая отраслевой лабораторией
«Лонгитудинальные исследования»,
старший преподаватель кафедры биохимии и биоинформатики¹
¹Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь



С.Б. МЕЛЬНОВ, д-р биол. наук, профессор,
профессор кафедры анатомии БГУФК,
Минск, Республика Беларусь



Статья поступила 5 декабря 2022 г.

**АНТРОПОГЕНЕТИКА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
В ФОРМИРОВАНИИ НАРКОЗАВИСИМОСТИ¹**

Определены значимые отличия встречаемости аллельных вариантов ключевых генов дофаминергической системы (DAT1, DBH, COMT) в группе лиц с наркологической зависимостью и группе сравнения. Панель генетических маркеров-предикторов апробирована в группе подростков, стоящих на учете инспекции по делам несовершеннолетних.

Ключевые слова: *алкоголизм, наркомания, психоактивные вещества, дофамин, катехол-О-метилтрансфераза, дофамин-бета-гидроксилаза, подростки, генетический маркер.*

¹ Исследование проведено в рамках гранта БРФФИ №Б16М-061 «Генетический профиль дофаминовой системы в контексте наркомании».

LEVKOVETS L.I.Graduate Student, Employee of the Industry Laboratory «Longitudinal Studies»¹**LEBED T.L.**Head of the Laboratory «Longitudinal Studies»,
Senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Bioinformatics¹¹Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus**MELNOV S.B.**, Doctor of Biol. Sc., Professor

Department of Anatomy, BSUFC, Minsk, Republic of Belarus

ANTHROPOGENETICS OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM IN THE FORMATION OF DRUG ADDICTION*Significant differences in the occurrence of allelic variants of key genes of the dopaminergic system (DAT1, DBH, COMT) in the group of people with drug dependence and the comparison group were determined. The panel of genetic predictor markers was tested in a group of adolescents registered with the Inspectorate for Juvenile Affairs.***Keywords:** *alcoholism, drug addiction, psychoactive substances, dopamine, catechol-O-methyltransferase, dopamine-beta-hydroxylase.*

Введение. Наркологические заболевания – серьезная медицинская и социальная проблема, одна из главных проблем всего мирового сообщества. Согласно Всемирному докладу о наркотиках за 2021 г., около 275 млн человек во всем мире употребляли наркотики за прошедший год, а более 36 млн человек страдали от расстройств, связанных с употреблением наркотиков.

Число употребляющих наркотики людей по сравнению с показателями 2010 г. возросло на 22%. Прогноз на основе демографических изменений предполагает, что к 2030 г. число людей, употребляющих наркотики, во всем мире увеличится еще на 11%.

По данным Министерства внутренних дел Республики Беларусь, в 2021 г. наблюдался рост числа пациентов, страдающих наркоманией, и находящихся под наблюдением у наркологической службы республики (2021 г. – 12 833 человека, 2020 г. – 12 346, 2019 г. – 12 664). Из них под диспансерным наблюдением в связи с синдромом зависимости от наркотических средств и психотропных веществ находились 7 321 человек, под профилактическим – 5 512 [1]. В качестве негативной динамики следует отметить увеличение числа несовершеннолетних лиц, которые находятся под наблюдением у врачей наркологов.

Ведущая роль в механизмах наркозависимости отводится долговременным перестройкам в функционировании ряда нейромедиаторных систем мозга. Для реализации процессов внутреннего вознаграждения и

действия веществ, вызывающих зависимости имеет значение дофаминергическая нейромедиаторная система [2]. Общим признаком состояния отмены при различных видах наркоманий, в том числе при алкоголизме, является сниженное содержание дофамина в проекциях мезолимбической системы.

Молекулярные механизмы развития наркологической зависимости базируются на идеях вовлечения полиморфных маркеров генов, контролируемых, в частности, центральную дофаминовую нейромедиацию: звено синаптического транспортера (переносчик дофамина DAT1), фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH), фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT).

Цель нашего исследования – выявление генетических маркеров, ассоциированных с наркозависимостью.

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое типирование было организовано на базе отраслевой лаборатории «Лонгитудинальные исследования» УО «Полесский государственный университет» (г. Пинск). В группу исследования были включены 55 человек (средний возраст – 34,6±1,3 лет), состоящих на наркологическом учете (алкоголизм, наркомания) в филиале «Межрайонный наркологический диспансер» УЗ «Пинская центральная поликлиника». Группу сравнения составили 55 здоровых респондентов (средний возраст 25,1±5,6 лет), не употребляющих транквилизаторов, наркотических и седативных средств, не злоупотребляющих алкоголем и опиатами. Также была сформирована

рована 3-я группа, в которую определили 37 респондентов-подростков (средний возраст $15,48 \pm 1,3$ лет), состоящих на учете в инспекции по делам несовершеннолетних, совершивших противоправное деяние.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила ДНК, выделенная из клеток буккального эпителия ротовой полости. Забор материала проводился с помощью одноразовых стерильных зондов путем соскоба клеток с внутренней стороны щеки, что не нарушало целостности слизистой [3]. Все респонденты были проинформированы о целях и условиях проведения исследования с учетом биоэтических норм.

Генетические исследования выполнены методами классической полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфных длин рестрикционных фрагментов (ПДПФ-анализ). Для выявления однонуклеотидных замен продукты ПЦР инкубировали с эндонуклеазами рестрикции с последующим электрофоретическим разделением в 2-3%-ном агарозном и 10%-ном полиакриламидном гелях. Состав олигонуклеотидов, используемых в генетических исследованиях, представлен в таблице 1.

Для математической обработки данных использованы следующие методы: расчет относительных и средних величин, расчет показателей относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом. Определе-

ние достоверности различий осуществлялось с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат и анализа таблиц сопряженности.

Результаты и обсуждение. Белок-переносчик DAT1 обеспечивает трансмембранный механизм обратного захвата медиатора из синаптической щели обратно в нейроны для повторного использования. Именно его активность определяет количество и длительность пребывания дофамина в синаптической щели, что в свою очередь делает данный белок важнейшим регулятором передачи сигналов дофамина в мозге. Полиморфный локус G2319A гена DAT1 в 3'-регионе гена наиболее изучен, близок к кодирующей области и может влиять на экспрессию (функциональная активность) гена, а вариабельность числа повторов – на уровень белка транспортера дофамина и регулировать экспрессию гена [4].

Результаты генотипирования гена DAT1 (G2319A) в экспериментальной и контрольной групп исследования представлены в таблице 2.

Исследование полиморфизма G2319A гена DAT1 установило, что в экспериментальной группе наблюдалось статистически значимое превалирование ($\chi^2=17.54$, $p=0.0002$, $df=1$) аллеля А (60.9%). Носительство аллеля А повышает риск развития болезней зависимости в 3,2 раза.

Таблица 1. – Характеристика праймеров, используемых при проведении ПЦР

№ п/п	Полиморфизм гена	Состав олигонуклеотидов	T _{отжига} , °C
1	G2319A DAT1	5'-CCGTGTCTTGTGTTGCTGTA-3' 5'-ACGGGGATTCTCAGGAGGTG-3'	62
2	I/D DBH	5'-GCAAAATACAGGCACATGCACC-3' 5'-GTCAGCGAGATGGGGAGGTGGA-3'	64
3	Met158Val COMT	5'-TCACCATCGAGATCAACCCC-3' 5'-ACAACGGGTCAGGCATGCA-3'	62

Таблица 2. – Распределение частот генотипов и аллелей гена DAT1

Полиморфизм гена	Генотип/Аллель	Экспериментальная группа		Группа сравнения		χ^2	p	OR	
		n=55	%	n=55	%			значение	95% CI
G2319A DAT1	AA	21	38.2	5	9.1	17.54	<0.05	6.18	2.12-17.97
	AG	25	45.4	26	43.7			0.93	0.44-1.97
	GG	9	16.4	24	43.6			0.25	0.10-0.62
	A	67	60.9	36	32.7	16.68	<0.05	3.20	1.84-5.57
	G	43	39.1	74	67.3			0.31	0.18-0.54

Обнаруженный аллельный вариант ассоциирован со сниженным синтезом DAT белка. Полученные нами результаты в целом согласуются с ранее опубликованными данными о взаимосвязи полиморфизма гена DAT1 и употребления психоактивных веществ [5,6]. Аллель А гена DAT1 можно рассматривать предиктором болезней зависимости.

У лиц экспериментальной группы, склонных к использованию психоактивных веществ, носительство гомозиготного генотипа AA имело место в 38.2% случаев, гетерозиготного генотипа AG в 45.4% и реже (16.4%) – гомозиготного генотипа GG. В группе контроля генотип AA наблюдался значительно реже – в 9.1 % случаев, генотип AG – в 47.3% и генотип GG в 43.6% случаев. Более того усиление действия аллеля А в гомозиготном состоянии AA увеличивает риск возникновения болезней зависимости в 6.18 раза и встречается в 38.2% случаев.

Фермент DBH конвертирует дофамин в норадреналин. Активность DBH детерминруется генетически как количественный признак, и ряд исследований связывают уровень активности фермента с алкоголизмом. Структурный ген, кодирующий DBH, состоит из 12 экзонов и локализуется в хромосоме 9q34. Среди описанных полиморфизмов гена DBH 5'-I/D – делеция, ассоциированная с низким уровнем DBH-активности, что приводит к дисбалансу обмена катехоламинов и развитию патологической тяги к психоактивным веществам [7].

Результаты генотипирования аллельных вариантов I/D гена DBH в исследуемых группах представлены в таблице 3.

В ходе исследования установлено статистически значимое превалирование аллеля D (53.6%, $\chi^2=4.68$, $p=0.04$, $df=1$) в экспериментальной группе. Отмечена тенденция к проявлению статистически значимых различий в распределении генотипа DD (21.9%, $\chi^2=6.36$, $p=0.07$, $df=2$), которые могут быть установлены при увеличении численности исследуемых групп. Носительство аллеля D увеличивает риск формирования болезней зависимости в 1.80 раза.

Аллель D обуславливает низкий уровень активности фермента дофамин-бета-гидроксилазы и ассоциирован с риском раз-

вития наркологических заболеваний, что подтверждают также независимые исследования [2,8]. Многие исследования связывают уровень активности фермента с алкоголизмом [8], наркоманиями [8, 9] и наследственной предрасположенностью к зависимости от психоактивных веществ [2, 10].

Усиление действия аллеля D в гомозиготном состоянии DD увеличивает риск возникновения болезней зависимости в 1.9 раза и встречается в 21.9% случаев.

Фермент катехол-О-метил-трансфераза – ключевой модулятор дофаминергической и норадренергической нейромедиации, контролирующей биотрансформацию дофамина по пути образования метилированных продуктов. В экзоне 3 гена COMT обнаружен функциональный полиморфизм Val158Met, в котором замена нуклеотида (G→A) приводит к замене аминокислот (валин на метионин) при синтезе белка COMT. Полиморфных аллель G (Val, валин) обеспечивает нормальную активность фермента, аллель А (Met, метионин) вызывает 3-4-кратное снижение активности COMT [11].

Результаты генотипирования аллельных вариантов Met158Val гена COMT в исследуемых группах представлены в таблице 4.

В ходе исследования полиморфизма Met158Val гена COMT установлено статистически значимое превалирование носительства аллеля А (48.2%, $\chi^2= 8,45$, $p<0.05$, $df=1$) по сравнению с контрольной группой. К тому же выявлено увеличение встречаемости генотипа AA (21.8%) в экспериментальной группе по отношению к контрольной ($\chi^2= 8,51$ $p<0.05$, $df=1$). Носительство аллеля А увеличивает риск формирования болезней зависимости в 2.27 раза.

Изучение связи функционального полиморфизма гена COMT с алкоголизмом [12, 13], социальным потреблением алкоголя [14] и наркоманией [15] неоднозначны.

Еще в 2001 году группа T. Wang [16] с соавторами предположила, что Met158Val полиморфизма гена COMT может вносить вклад в этиологию психических заболеваний, включая алкоголизм.

В нашем исследовании аллель А ассоциирован с риском развития зависимости от психоактивных веществ.

Таблица 3. – Распределение частот генотипов и аллелей гена DBH

Полиморфизм гена	Генотип/ Аллель	Экспериментальная группа		Группа сравнения		χ^2	p	OR	
		n=55	%	n=55	%			значение	95% CI
I/D DBH	II	8	14.5	19	34.5	6.36	<0.05	0.32	0.13-0.82
	ID	35	63.6	29	52.7			1.57	0.73-3.36
	DD	12	21.9	7	12.7			1.91	0.69-5.30
	I	51	46.4	67	60.9	4.68	<0.05	0.55	0.32-0.95
	D	59	53.6	43	39.1			1.80	1.05-3.08

Таблица 4. – Распределение частот генотипов и аллелей Met158Val гена COMT

Полиморфизм гена	Генотип/ Аллель	Экспериментальная группа		Группа сравнения		χ^2	p	OR	
		n=55	%	n=55	%			значение	95% CI
Met158Val COMT	AA	12	21.8	5	9.1	8.51	<0.05	2.79	0.91-8.55
	AG	29	52.7	22	40.0			1.67	0.79-3.56
	GG	14	25.5	28	50.9			0.33	0.15-0.74
	A	53	48.2	32	29.1	8.45	<0.05	2.27	1.30-3.95
	G	57	51.8	78	70.9			0.44	0.25-0.77

Усиление действия аллеля А в гомозиготном состоянии AA увеличивает риск возникновения болезней зависимости в 2.79 раза.

Подростковый возраст (от 10-11 до 15-16 лет) – это одновременная очень мощная перестройка организма и психики ребенка (от детской модели поведения к взрослой). Наиболее опасный возраст (14-17 лет) для

начала экспериментирования с любыми психоактивными веществами. Его часто называют возрастом независимости. По мнению многих специалистов, молодые люди с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости или другим ПАВ могут иметь генетическую предрасположенность к развитию наркологических заболеваний.

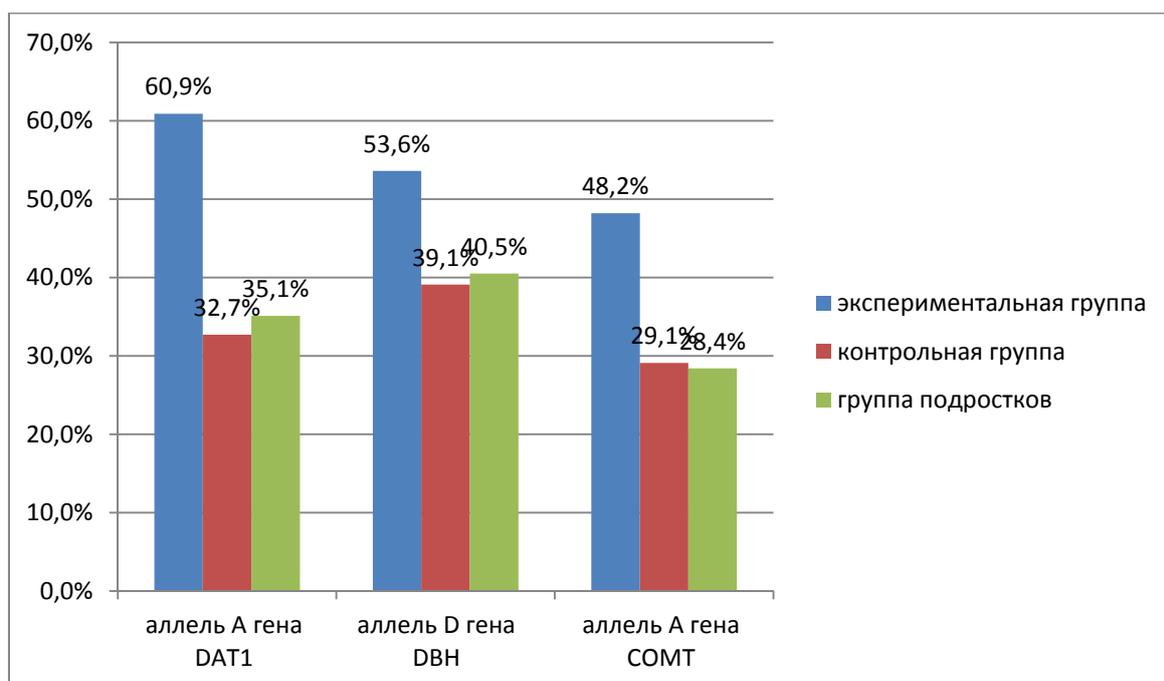


Рисунок – Встречаемость генетических предикторов приема ПАВ в исследуемых группах

Таким образом аллель А гена DAT1 (G2319A), аллель D гена DBH (I/D), аллель А гена COMT (Met158Val) в дальнейшем нами были использованы для выявления генетической предрасположенности подростков к вовлечению в формирование болезней зависимости. Апробация генетических предикторов в группе подростков позволила выявить (рисунок) молодые личности, которые под воздействием ряда психологических и социальных факторов могут быть подвержены формированию зависимости от ПАВ. Таким генетическим потенциалом риска потребления ПАВ обладало не менее 30% человек.

Таким генетическим потенциалом риска потребления ПАВ обладало не менее 30% человек. Полученная информация об индивидуальном генетическом статусе не осталась без внимания профильных специалистов, работа которых направлена на профилактику употребления ПАВ. Сформирована группа «риска», в которой было организовано проведение индивидуальных и групповых бесед, помогающих выявлять факторы, формирующие готовность у подростков к употреблению ПАВ, особенно среди детей дошкольного возраста с дезадаптивным поведением.

Заключение. Эпидемиологические исследования, проведенные за последние годы в Беларуси, продолжают свидетельствовать о росте потребления психоактивных веществ (ПАВ) в молодежной среде. Предпочтение к ПАВ и риск зависимости от них детерминруется генами, т.е. имеет место полигенное наследование.

Результаты исследования позволяют считать аллель А гена DAT1 (G2319A), аллель D гена DBH (I/D), аллель А гена COMT (Met158Val) генетическими маркерами формирования болезней зависимости.

Все изложенное выше свидетельствует, что работа по профилактике употребления ПАВ среди подростков должна проводиться с учетом предикторов употребления и иметь систематический характер.

Список литературы

1. Наркопотребление как общемировая угроза. Профилактика наркомании в Республике Беларусь [Электронный ресурс] / Академия управления при Президенте Республики Беларусь – 2022. – Режим доступа: <https://www.pac.by/press-center/edinyy-den-informirovaniya/edi->

- mart2022-narkopotreblenie.php – Дата доступа: 01.12.2022
2. Анохина, И. П. Генетика зависимости от психоактивных веществ / И. П. Анохина, А. Ю. Кибитов, И. Ю. Шамакина // Наркология. Национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С. 52-84.
 3. Лебедь, Т. Л. Молекулярно-генетическое типирование полиморфизмов: сборник метод. рекомендаций / Т. Л. Лебедь, П. М. Лазарев, И. Н. Гейчук. – Пинск: ПолесГУ, 2011. – 72 с.
 4. Сочетание полиморфизма генов DAT и DBH с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости увеличивает риск развития судорожных приступов и алкогольных психозов у мужчин / А.О. Кибитов, Д.В. Иващенко, В.М. Бродянский, Н.А. Чупрова, С.А. Шувалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – С. 68-80.
 5. Limosin F. The A9 allele of dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women. / F. Limosin, J.Y. Loze, C. Boni. // *Neurosci. Lett.* – 2004. – Vol. 362. – № 2. – P. 91-94.
 6. Association of the dopamine transporter gene with alcoholism / M.D. Kohnke, A. Batra, W. Kolb // *Alcohol Alcohol.* – 2005. – Vol. 40. – № 5. – P. 339-342.
 7. Варианты полиморфизма гена дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией / А.О. Кибитов, Е.Ю. Воскобоева, И.А. Моисеев, Н.А. Чупрова, Е.В. Смирнова // Вопросы наркологии. – 2007. – № 5. – С. 23-31.
 8. Gubells, J.F. Human genetics of plasma dopamine beta-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology / J.F. Gubells, C.P. Zabetian // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2004. – № 174(4). – P. 463-476.
 9. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia / J.F. Gubells, H.R. Krazler, G.M. Anderson, R.T. Malison, L.H. Price, J. Gelernter // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Jan. – № 5(1). – P. 56-63.
 10. Dopamine beta-hydroxylase knockout mice have alterations in dopamine signaling and hypersensitive to cocaine / J.R. Schank, R. Ventura, S. Puglisi-Allegra, A. Alcaro //

Neuropsychopharmacology. – 2006. – № 3(10). – P. 2221 – 2230.

11. Анализ Val158Met полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью / А.О. Кибитов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 4. – С.84-88.
 12. Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korean male alcoholics / Y.S. Kweon, H.K. Lee, C.T. Lee, C.U. Pae // Psychiatr. Genet. – 2005. – № 15(2). – P. 151-154.
 13. The association between high-activity COMT allele and alcoholism / O. Sery, W. Didden, V. Mikes, R. Piterova // Neuro Endocrinol. Lett. – 2006. – № 27(1-2). – P.231-235.
 14. Assotiation between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers / J. Kauhanen, T. Hallikainen, T.P. Tuomainen, M. Koulu, M.K. Karvonen // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2000. – № 24(2). – P. 135-139.
 15. Cao, L. Association study of the heroin dependence and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene / L. Cao, T. Li, X. Liu, Zhonghua Yi, Xue Yi // Chuan Xue Za Zhi. – 2003. – Apr. – № 20(2). – P. 127-130.
 16. Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a famyiy-based approach / T. Wang, P. Franke, H. Neidt, S. Cichon, M. Knapp, D. Lichtermann, W. Maier, P. Propping, M. Nothen // Mol. Psychiatry. – 2001. – Jan. – № 6(1). – P. 109 – 111.
- References**
1. *Narkopotreblenie kak obshchemirovaya ugroza. Profilaktika narkomanii v Respublike Belarus'* [Drug abuse as a global threat. Prevention of drug addiction in the Republic of Belarus] Akademiya upravleniya pri Prezidente Respubliki Belarus' – 2022. [Academy of Management under the President of the Republic of Belarus]. (In Russian). Available at: <https://www.pac.by/press-center/edinyyden-informirovaniya/edi-mart2022-narkopotreblenie.php> (accessed: 01.12.2022).
 2. Anohina I.P., Kibitov A.YU., SHamakina I.YU. Genetika zavisimosti ot psihoaktivnyh veshchestv [The Genetics of Substance Dependence] *Narkologiya. Nacional'noe rukovodstvo* [Narcology. National leadership]. M.: Geotar-Media, 2008, pp. 52-84. (In Russian)
 3. Lebed' T. L., Lazarev P. M., Gejchuk I. N. *Molekulyarno-geneticheskoe tipirovanie polimorfizmov: sbornik metod. rekomendacij* [Molecular genetic typing of polymorphisms: a collection of methods. recommendations]. Pinsk: PolesSU, 2011, 72 p. (In Russian)
 4. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Brodyanskij V.M., CHuprova N.A., SHuvalov S.A. Sochetanie polimorfizma genov DAT i DBH s semejnoy otyagoshchennost'yu po alkogol'noj zavisimosti uvelichivaet risk razvitiya sudorozhnyh pristupov i alkogol'nyh psihozov u muzhchin [The combination of DAT and DBH gene polymorphisms with a family history of alcohol dependence increases the risk of developing seizures and alcoholic psychosis in men]. *Journal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov]. 2016, pp. 68-80. (In Russian)
 5. Limosin F., Loze J.Y., Boni C. The A9 allele of dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependet women. *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 362, no. 2, pp. 91-94.
 6. Kohnke M.D., Batra A., Kolb W. Association of the dopamine transporter gene with alcoholis. *Alcohol Alcohol.* 2005. Vol. 40, no. 5, pp. 339-342.
 7. Kibitov A.O., Voskoboeva E.YU., Moiseev I.A., CHuprova N.A., Smirnova E.V. Varianty polimorfizma gena dofamin-beta-gidroksilazy (DBH) u bol'nyh alkogolizmom i geroinovoj narkomaniej [Dopamine-beta-hydroxylase (DBH) gene polymorphism variants in patients with alcoholism and heroin addiction]. *Voprosy narkologii.* 2007, no. 5, pp. 23-31 (In Russian)
 8. Gubells J.F., Zabetian C.P. Human genetics of plasma dofamine bet-hydroxylase activity: applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2004, no. 174(4), pp. 463-476.
 9. Cubells J.F., Krazler H.R., Anderson G.M., Malison R.T., Price L.H., Gelernet J. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoi. *Mol. Psychiatry.* 2000, no. 5(1), pp. 56-63.
 10. Schank J.R., Ventura R., Puglisi-Allegra S., Alcaro A. Dopamine beta-hydroxylase knockout mice have alterations in dopamine signaling and hypersensitive to cocaine. *Neu-*

- ropsychopharmacology. 2006, no. 3(10), pp. 2221 – 2230.
11. Kibitov A.O. et al. Analiz Val158Met polimorfizma gena katekol-O-metiltransferazy (COMT) u bol'nyh alkogolizmom i geroinovoj narkomaniej s otyagoshchenoj nasledstvennost'yu [Analysis of the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in patients with alcoholism and heroin addiction with aggravated heredity]. Journal nevrologii i psihatrii. 2010, no. 4, pp. 84-88.
 12. Kweon Y.S., Lee H.K., Lee C.T., Pae C.U. Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korean male alcoholics. Psychiatr. Genet. 2005, no.15(2), pp.151-154.
 13. Sery O., Didden W., Mikes V., Piterova R. The association between high-activity COMT allele and alcoholism. Neuro Endocrinol. Lett. 2006, no. 27(1-2), pp. 231-235.
 14. Kauhanen J., Hallikainen T., Tuomainen T.P., Koulu M., Karvonen M.K. Assotiation between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000, no. 24(2), pp. 135-139.
 15. Cao L., Li T., Liu X., Zhonghua Yi, Xue Yi Association study of the heroin dependence and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. Chuan Xue Za Zhi. 2003. Apr, no. 20(2), pp 127-130.
 16. T. Wang, P. Franke H., Neidt S., Cichon M., Knapp D. Lichtermann, W. Maier, P. Propping, M. Nothen Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. Mol. Psychiatry. 2001. Jan, no. 6(1), pp. 109 – 111.

Received 5 December 2022