

УДК 615.015.6:575:582.635.38

© В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов, 2023

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2023.2.288315>

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

кандидат біологічних наук, професор-консультант кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ГЕНЕТИКА ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КАНАБІСУ

Залежність від канабісу характеризується сильним внутрішнім потягом до вживання цієї речовини. Вона діагностується в тому випадку, коли наявне її щоденне вживання протягом щонайменше одного місяця. За поширеністю у світі канабіс є третьою наркотичною речовиною після алкоголю та тютюну. Його вживають майже 4% населення світу у віці 15-64 роки. Цей показник варіює у межах 2,8%-5,1% залежно від країни та етнічної приналежності. Рівень вживання канабісу та залежності від нього серед чоловіків приблизно у два рази вищий, ніж серед жінок.

Успадковуваність залежності від канабісу становить близько 55%. Найбільш значуще причетні до цього ментального розладу 14 генів: ANKFN1, CHRNA2, CADM2, SDK1, ZNF704, NCAM1, RABEP2, SMG6, INTS7, PI4K2B, CSMD1, CST7, ACSS1 та SCN9A. Вони розташовані в різних хромосомах і характеризуються наявністю одонуклеотидних поліморфізмів різної локалізації. Інші варіанти цих генів можуть бути причетні до різної кількості (від 10 до 350) різноманітних, переважно ментальних розладів і онкологічних

захворювань. Виявлені також гени-кандидати щодо проблем вживання канабісу – *CNR1*, *GABRA2*, *FAAH* і *ABCBI*, але спроби їх підтвердження поки-що суперечливі. Тим не менше, варто звернути увагу на два із них – *CNR1* і *ABCBI*, які безпосередньо причетні до метаболізму канабіоїдів у організмі людини.

У подальших дослідженнях генетики залежності від канабісу необхідно виявити і проаналізувати всі біологічні та індивідуальні чинники, які впливають на розвиток цього ментального розладу. Для цього, перш за все, необхідно ідентифікувати всі гени, причетні до метаболізму канабісу в організмі людини. Крім того, у цих дослідженнях необхідно використовувати не лише генетичні, а й епігенетичні підходи, результати яких сприятимуть розробці нових методів лікування розладу.

Ключові слова: залежність від канабісу, ментальні розлади, генетика, ідентифіковані гени, одонуклеотидні поліморфізми, кандидатні гени, епігенетика.

Постановка проблеми. Залежність від канабісу (ЗК) за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я – це розлад, який полягає у надмірному вживанні канабісу. Характерною рисою цього розладу є сильний внутрішній потяг до вживання цієї речовини, що проявляється у порушенні здатності контролювати вживання, збільшенні пріоритету вживання над іншими видами діяльності та у постійному вживанні, незважаючи на шкоду чи негативні наслідки. У випадку припинення або скорочення вживання канабісу може виявлятися фізіологічний синдром відміни. Діагноз залежності від канабісу можна поставити, якщо наявне його щоденне вживання протягом щонайменше 1 місяця (ICD-11 MMS, 2018: 73). Вживається й інша назва цього захворювання – розлад вживання канабісу, яку запропонувала Американська психіатрична асоціація (DSM-5, 2013: 509).

За поширеністю у світі канабіс є третьою наркотичною речовиною після алкоголю та тютюну. За сучасними оцінками майже 4% населення світу у віці 15-64 роки вживають канабіс. Цей показник варіює у межах 2,8%-5,1% залежно від країни та етнічної приналежності. За останні 10 років загальна кількість людей, які вживають канабіс, зросла майже на 18%, що частково відображає збільшення населення планети за цей же період на 10%. (UNODC, 2021: 19). Рівень вживання канабісу та ЗК вищий

серед чоловіків, ніж серед жінок. Наприклад, опитування, проведені в Європі, показали, що рівень вживання канабісу становить 4,4% для жінок проти 9,1% для чоловіків серед населення у віці 15-64 роки. При цьому зростає відмінність між чоловіками та жінками від молодших груп до старших. Серед школярів у віці 15-16 років співвідношення чоловіків і жінок, які постійно вживають канабіс, становить 1,0:1,8, тоді як серед дорослих воно зростає до 1,25:4,0. (Preedy, 2017: 131).

Стаття «Генетика залежності від канабісу» продовжує нашу серію оглядів із генетики ментальних і поведінкових розладів людини (Помогайбо та ін., 2017, 2018а, 2018b, 2018с, 2019а, 2019b, 2020а, 2020b, 2021а, 2021b, 2022а, 2022b, 2023а).

Мета статті полягає в теоретичному аналізі результатів сучасних досліджень генетичних механізмів залежності від канабісу.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Рівень успадкованості залежності від канабісу. Мета-аналіз результатів досліджень близнят стосовно схильності до вживання канабісу показав, що успадкованість ЗК у чоловіків становила 51%, вплив спільного навколишнього середовища склав 20%, а індивідуального – 29%. Ці ж показники для жінок були відповідно 59%, 15% і 26%. Наведені дані свідчать про значні генетичні причини зловживання канабісом та про те, що індивідуальне навколишнє середовище при цьому має деяку перевагу над спільним. (Verweij et al., 2009).

Генетичні чинники залежності від канабісу. Нині відомо понад 4 тис. унікальних досліджень, присвячених генетиці залежності від канабісу. Однак на увагу заслуговують лише 6, які відповідають критеріям значущості (Hillmer et al., 2021). У чотирьох із них ідентифіковано як однонуклеотидні поліморфізми (ОНПи), пов'язані з ЗК, так і гени, в яких вони локалізовані (Agrawal et al., 2011; Demontis et al., 2019; Pisman et al., 2018; Sherva et al., 2016). Найбільш значуще причетні до ЗК варіанти генів представлені у таблиці 1.

Подана далі характеристика генів основана на даних датабаз NCBI, GeneCards і MalaCards (NCBI, 2022; GeneCards, 2022; MalaCards, 2022).

Ген *ANKK1* розташований у довгому плечі 17-ої хромосоми (17q22) і кодує протеїн, який бере участь у реакції

страху, відчутті рівноваги і локомоторному ритмі. Передбачається, що цей протеїн причетний також до встановлення орієнтації мітотичного веретена у процесі поділу клітини. Ген *ANKFN1* пов'язаний також із залежністю від галюциногенів та із 30-а переважно онкологічними захворюваннями.

Ген *CHRNA2* розташований у короткому плечі 8-ої хромосоми (8p21.2) і кодує альфа-2 субодиницю нікотинового ацетилхолінового рецептора, який формує іонні канали синапсів, що забезпечують швидку передачу сигналу між нейронами. Наявність у гені ОНПу rs56372821 суттєво знижує його експресію в тканинах мозочка, що спричинює розвиток ЗК. Ген *CHRNA2* причетний також до майже 70 захворювань, серед яких найбільше різних форм епілепсії, різні ментальні розлади, зловживання наркотичними речовинами, у тому числі алкоголем та тютюном.

Ген *CADM2* розташований у короткому плечі 3-ої хромосоми (3p12.1) і кодує мембранний протеїн, який входить у надродину імуноглобулінів і забезпечує синаптичну адгезію нейронів. Слід зазначити, що хоча ген *CADM2* експресується ширше в головному мозкові порівняно з іншими тканинами, його найзначніший варіант із ОНП rs2875907 має підвищений рівень експресії лише в інших тканинах тіла, включаючи кров. Він пов'язаний майже з 90-а іншими захворюваннями, серед яких абсолютно домінують різні ментальні розлади та онкохвороби.

Ген *SDK1* розташований у короткому плечі 7-ої хромосоми (7p22.2) і кодує мембранний протеїн, який належить до надродини імуноглобулінів, бере участь у адгезії нейронів, входить до складу синапсів і забезпечує передачу сигналів між нейронами. Він причетний до понад 50-и інших захворювань, серед яких наявні кілька ментальних розладів, але абсолютно домінують онкохвороби.

Ген *ZNF704* розташований у довгому плечі 8-ої хромосоми (8q21.13) і кодує протеїн, який, ймовірно, бере участь у регуляції транскрипції РНК-полімеразою II. Він причетний до 9 онкохвороб, латерального склерозу, старіння та депресії.

Таблиця 1

Варіанти генів, значуще причетні до залежності від канабісу

Гени	Локуси хромосом	Однонуклеотидні поліморфізми	Джерела
<i>ANKFN1</i>	17q22	rs1019238 або rs1431318	Agrawal et al., 2011
<i>CHRNA2</i>	8p21.2	rs56372821	Demontis et al., 2019
<i>CADM2</i>	3p12.1	rs2875907, rs1448602 або rs7651996	Pasman et al., 2018
<i>SDK1</i>	7p22.2	rs10085617	
<i>ZNF704</i>	8q21.13	rs9773390	
<i>NCAMI</i>	11q23.2	rs9919557	
<i>RABEP2</i>	16p11.2	rs10499	
<i>SMG6</i>	17p13.3	rs17761723	
<i>INTS7</i>	1q32.3	rs141482228 або rs77349458	Sherva et al., 2016
<i>PI4K2B</i>	4p15.2	rs313542 або rs7689780	
<i>CSMD1</i>	8p23.2	rs7832545, rs77378271 або rs75721860	
<i>CST7</i>	20p11.21	rs147641662, rs191783144, rs146806338 або rs114828727	
<i>ACSSI</i>	20p11.21	rs114637142, rs114071901, rs113232742, rs114199928, rs114836364, rs116669368 або rs145379934	
<i>SCN9A</i>	2q24.3	rs143020225	

Ген *NCAM1* розташований у довгому плечі 11-ої хромосоми (11q23.2) і кодує мембранний протеїн, який входить у надродину імуноглобулінів і забезпечує адгезію клітин. Кодований протеїн бере участь у клітинно-матриксній взаємодії та диференціації клітин під час розвитку організму. Він причетний до близько 350-и захворювань, серед яких майже третина – онкохвороби, а серед решти – понад 10 ментальних розладів, у тому числі кілька розладів уживання наркотичних речовин. Ген *NCAM1* знаходиться в кластері генів *NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2*, який пов'язаний з нейрогенезом і дофамінергічною нейротрансмісією. Цей генний кластер пов'язаний з курінням, вживанням алкоголю та заборонених наркотиків і причетний до психічних розладів, таких як шизофренія та розлади настрою.

Ген *RABEP2* розташований у короткому плечі 16-ої хромосоми (16p11.2) і кодує протеїн, який активізує фермент гуанозинтрифосфатазу і фактор росту. Гуанозинтрифосфатаза при з'єднанні з гуанозинтрифосфатом активує компоненти передачі зовнішнього сигналу всередину клітини. Всередині клітини вона здатна, в результаті гідролізації гуанозинтрифосфату, нейтралізувати цей сигнал. Ген *RABEP2* пов'язаний із 20-а захворюваннями, серед яких 5 онкохвороб, але ментальні розлади відсутні. Мішенню гена *RABEP2* є ген *ATP2A1* (16p11.2)), який кодує фермент, що бере участь у збудженні та скороченні м'язів. Цей ген причетний до понад 80-и різних захворювань, серед яких 16 онкохвороб і 3 форми депресії

Ген *SMG6* розташований у короткому плечі 17-ої хромосоми (17p13.3) і кодує фермент, який забезпечує реплікацію хромосом і захист їхніх кінців, а також бере участь у розпаді мРНК інших генів. Він пов'язаний з майже 50-а захворюваннями, серед яких 10 онкохвороб, шизофренія, біполярний розлад, аутизм, афективний розлад і епілепсія.

Ген *INTS7* розташований у довгому плечі 1-ої хромосоми (1q32.3) і кодує субодиницю комплексу, який бере участь у транскрипції малих ядерних РНК типів U1 і U2, що, у свою чергу, беруть участь у сплайсингу протеїнових генів. Ізоформи продукту гена відіграють роль у передачі сигналів у відповідь на пошкодження ДНК. Ген *INTS7* пов'язаний також із біполярним розладом, шизофренією, obsesивно-компульсивний розладом

особистості, великим афективним розладом та кількома онкохворобами.

Ген *PI4K2B* розташований у короткому плечі 4-ої хромосоми (4p15.2) і кодує фермент PI4-кіназу типу II, який разом з іншими членами родини PI4-кіназ бере участь у ранній активації Т-лімфоцитів. Він також пов'язаний із великим афективним розладом, біполярним розладом, енцефалопатією, розладом міграції нейронів та ще декількома захворюваннями.

Ген *CSMD1* розташований у короткому плечі 8-ої хромосоми (8p23.2) і кодує мембранний протеїн, який, ймовірно, бере участь процесах пам'яті та навчання, у розвитку репродуктивної системи, у активації молочних залоз під час вагітності, а також є пригнічувачем злоякісних пухлин. Крім залежності від канабісу, він пов'язаний із 140-а захворюваннями, серед яких значна частина різноманітних ментальних розладів, але домінують онкохвороби.

Ген *CST7* розташований у короткому плечі 20-ої хромосоми (20p11.21) і кодує протеїн, який бере участь у регуляції протиракової імунної системи у процесі кровотворення. Крім залежності від канабісу, він причетний до близько 30-и захворювань, переважно онкохвороб.

Ген *ACSS1* розташований у короткому плечі 20-ої хромосоми (20p11.21) і кодує мітохондріальний фермент, який каталізує перетворення ацетату в ацетил-КоА. Крім залежності від канабісу, він причетний до близько 25-и захворювань, переважно онкохвороб.

Ген *SCN9A* розташований у довгому плечі 2-ої хромосоми (2q24.3) і кодує протеїн, який впливає на проникність іонів натрію через мембрани і бере участь у механізмах відчуття болю, особливо у випадку запальних процесів. Крім залежності від канабісу, він причетний до понад 200 захворювань, серед яких значна частина ментальних розладів, зокрема біполярний розлад, шизофренія, аутизм, депресія, розлад мовлення та спілкування, невропатія, епілепсія, опіоїдна залежність.

Кандидатні гени залежності від канабісу. Виявлені також дещо значущі гени-кандидати щодо проблем вживання канабісу – *CNRI*, *GABRA2*, *FAAH* і *ABCBI*, але спроби їх підтвердження поки-що суперечливі (Hillmer et al., 2021). Тим не менше, варто

звернути увагу на два із них, які безпосередньо причетні до метаболізму канабіоїдів у організмі людини.

Ген *CNR1* розташований у довгому плечі 6-ої хромосоми (6q15) і кодує один із двох канабіоїдних рецепторів. Варіант цього гена з ОНПом rs2023239, ймовірно, причетний до ЗК. Ген *CNR1* пов'язаний також із понад 220-а захворюваннями, переважно ментальними, серед яких зловживання численними наркотичними речовинами, та онкохворобами.

Ген *ABCBI* розташований у довгому плечі 7-ої хромосоми (7q21.12) і кодує протеїн, який забезпечує транспорт різних молекул через клітинні мембрани, а також протидіє різноманітним чужорідним речовинам. Варіант цього гена з ОНПом rs1045642 ймовірно причетний до ЗК. Ген *ABCBI* пов'язаний також із понад 670-а захворюваннями, серед яких представлені майже всі ментальні розлади, разом із залежністю від різних наркотичних речовин, і велика кількість онкохвороб.

Висновки та перспективи подальших розвідок. У подальших дослідженнях генетики ЗК необхідно виявити і проаналізувати всі біологічні та індивідуальні чинники, які впливають на розвиток цього розладу. Для цього, перш за все, необхідно ідентифікувати всі гени, причетні до метаболізму канабісу в організмі людини. Крім того, у дослідженнях ЗК необхідно використовувати не лише генетичні, а й епігенетичні підходи, результати яких сприятимуть розробці нових методів лікування розладу (Boschen et al., 2018; Stoffel et al., 2019). Епігенетичні механізми полягають у біохімічних процесах, які можуть змінити фенотип особи, не змінюючи послідовність нуклеотидів у ДНК.

Список використаних джерел

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладів аутистичного спектру. *Світ медицини та біології*. 2017. № 1 (59). С. 208–212.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. *Психологія і особистість*. 2018a. № 1 (13). С. 171–182. DOI: 10.5281/zenodo.1170324.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика специфічного розладу навчання. *Психологія і особистість*. 2018b. № 2 (14). С. 197–207. DOI: 10.5281/zenodo.1342361.

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика біполярного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018с. № 2 (147). С. 62–65. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Шизофренія: пошуки генетичних факторів ризику. *Психологія і особистість*. 2019а. № 1 (15). С. 241–252. DOI: 10.5281/zenodo.2560068.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика великого депресивного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019б. № 2 (149). С. 40–45. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика інтелектуальної недостатності. *Психологія і особистість*. 2020а. № 1 (17). С. 212–223. DOI: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладу загальної тривожності. *Психологія і особистість*. 2020б. № 2 (18). С. 280–291. DOI: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика обсесивно-компульсивного розладу. *Психологія і особистість*. 2021а. № 1 (19). С. 270–280. DOI: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика фобічних розладів. *Психологія і особистість*. 2021б. № 2 (20). С. 245–256. DOI: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика параноїдного розладу особистості. *Психологія і особистість*. 2022а. № 1 (21). С. 198–211. DOI: 10.33989/2226-4078.2022.1.252067.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика епілепсії. *Психологія і особистість*. 2022б. № 2 (22). С. 255–266. DOI: 10.33989/2226-4078.2022.2.265503.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика залежності від канабісу. *Психологія і особистість*. 2023а. № 1 (23). С. 165–177. DOI: 10.33989/2226-4078.2023.1.274744.
- Agrawal A., Lynskey M. T., Hinrichs A., ..., & Bierut, L. J. A genome-wide association study of DSM-IV cannabis dependence. *Addiction Biology*. 2011. № 16 (3). P. 514–518.
- Boschen K. E., Keller S. M., Roth T. L., ..., & Klintsova A. Y. Epigenetic mechanisms in alcohol- and adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. *Neurotoxicology and*

- Teratology*. 2018. № 66. P. 63–79. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.12.009.
- Demontis D., Rajagopal V. M., Thorgeirsson T. E., ..., & Børglum A. D. Genome-wide association study implicates *CHRNA2* in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*. 2019. № 22 (7). P. 1066–1074. DOI:10.1038/s41593-019-0416-1.
- DSM-5. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- GeneCards. *The human gene database*. 2022. Retrieved from <http://www.genecards.org/>.
- Hillmer A., Chawar C., Sanger S., ..., & Samaan Z. Genetic basis of cannabis use: a systematic review. *BMC Medical Genomics*. 2021. 14 art. P. 203. DOI: 10.1186/s12920-021-01035-5.
- ICD-11 MMS. *The international classification of diseases for mortality and morbidity statistics*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- MalaCards. *The human disease database*. 2022. Retrieved from <http://www.malacards.org/>.
- NCBI. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*. 2022. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.
- Pasman J. A., Verweij K. J. H., Zachary Gerring Z., ..., & Vink J. M. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nature Neuroscience*. 2018. № 21 (9). P. 1161–1170. DOI: 10.1038/s41593-018-0206-1.
- Preedy V. R. (Ed.). *Handbook of cannabis and related pathologies: Biology, pharmacology, diagnosis, and treatment*. London: Academic Press, 2017.
- Sherva R., Wang Q., Kranzler H., ..., & Gelernter J. Genome-wide association study of cannabis dependence severity, novel risk variants, and shared genetic risks. *JAMA Psychiatry*. 2016. № 73 (5). P. 472–480.
- Stoffel M., Aguilar-Raab C., Rahn S., ..., & Ditzen B. Effects of mindfulness-based stress prevention on serotonin transporter gene methylation. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2019. № 88 (5). P. 317–319. DOI: 10.1159/000501646.
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2021*.
- Verweij K. J. H., Zietsch B. P., Lynskey M. T., ..., & Vink J. M. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and

problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction*. 2009. № 105 (3). P. 417–430.

References

- Agrawal, A., Lynskey, M. T., Hinrichs, A., ..., and Bierut, L. J. (2011). A genome-wide association study of DSM-IV cannabis dependence. *Addiction Biology*, 16 (3), 514-518.
- Boschen, K. E., Keller, S. M., Roth, T. L., & Klintsova, A. Y. (2018). Epigenetic mechanisms in alcohol- and adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. *Neurotoxicology and Teratology*, 66, 63-79. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.12.009.
- Demontis, D., Rajagopal, V. M., Thorgeirsson, T. E., ..., & Børjglum, A. D. (2019). Genome-wide association study implicates *CHRNA2* in cannabis use disorder. *Nature Neuroscience*, 22 (7), 1066-1074. DOI: 10.1038/s41593-019-0416-1.
- DSM-5. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- GeneCards. (2022). *The human gene database*. Retrieved from <http://www.genecards.org/>.
- Hillmer, A., Chawar, C., Sanger, S., ..., & Samaan, Z. (2021). Genetic basis of cannabis use: a systematic review. *BMC Medical Genomics*, 14, art. 203. DOI: 10.1186/s12920-021-01035-5.
- ICD-11 MMS. (2018). *The international classification of diseases for mortality and morbidity statistics*. Geneva: World Health Organization.
- MalaCards. (2022). *The human disease database*. Retrieved from <http://www.malacards.org/>.
- NCBI. (2022). *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.
- Pasman, J. A., Verweij, K. J. H., Zachary Gerring, Z., ..., & Vink, J. M. (2018). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 21 (9), 1161-1170. DOI: 10.1038/s41593-018-0206-1.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2017). Henetyka rozladiv autystychnoho spektru [Genetics of autism spectrum disorders]. *Svit medytsyny ta biolohii [World of Medicine and Biology]*, 1 (59), 208-212 [in Ukrainian].

- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018a). Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu [Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 171-182. DOI: 10.5281/zenodo.1170324 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018b). Henetyka spetsyficznego rozladu navchannia [Genetics of Specific learning disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2 (14), 197-207. DOI: 10.5281/zenodo.1342361[in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018c). Henetyka bipoliarnogo rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 4 (2(147)), 62-65. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019a). Shyzofreniia: poshuk henetychnykh faktoriv ryzyku [Schizophrenia: The search for genetic risk factors]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1 (15), 241-252. DOI: 10.5281/zenodo.2560068 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019b). Henetyka velykoho depresyvnogo rozladu [Genetics of major depressive disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology & medicine]*, 1 (2(149)), 40-45. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2020a). Henetyka intelektualnoi nedostatnosti [Genetics of intellectual disability]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1 (17), 212-223. DOI: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2020b). Henetyka rozladu zahalnoi tryvozhnosti [Genetics of generalized anxiety disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2 (18), 280-223. DOI: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021a). Henetyka obsesyvno-kompulsyvnogo rozladu [Genetics of obsessive-compulsive disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1 (19), 270-280. DOI: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328 [in Ukrainian].

- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021b). Henetyka fobichnykh rozladiv [Genetics of phobic disorders]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2 (20), 245-256. DOI: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2022a). Henetyka paranoidnoho rozladu osobystosti [Genetics of paranoid personality disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1 (21), 198-211. DOI: 10.33989/2226-4078.2022.1.252067 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2022b). Henetyka epilepsii [Genetics of epilepsy]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2 (22), 255-266. DOI: 10.33989/2226-4078.2022.2.265503 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2023a). Henetyka zaikannia [Genetics of stuttering]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1 (23), 165-177. DOI: 10.33989/2226-4078.2023.1.274744 [in Ukrainian].
- Preedy, V. R. (Ed.). (2017). *Handbook of cannabis and related pathologies: Biology, pharmacology, diagnosis, and treatment*. London: Academic Press.
- Sherva, R., Wang, Q., Kranzler, H., ..., & Gelernter, J. (2016). Genome-wide association study of cannabis dependence severity, novel risk variants, and shared genetic risks. *JAMA Psychiatry*, 73 (5), 472-480.
- Stoffel, M., Aguilar-Raab, C., Rahn, S., ..., & Ditzen, B. (2019). Effects of mindfulness-based stress prevention on serotonin transporter gene methylation. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88 (5), 317-319. DOI: 10.1159/000501646.
- UNODC. (2021). United Nations Office on Drugs and Crime. *World Drug Report 2021*.
- Verweij, K. J. H., Zietsch, B. P., Lynskey, M. T., ..., & Vink, J. M. (2009). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction*, 105 (3), 417-430.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov
GENETICS OF CANNABIS ADDICTION

Addiction to cannabis is characterized by a strong inner urge to use this substance. It is diagnosed when there is daily use of it for at least one month. Cannabis is the third most commonly used drug in the world after alcohol and tobacco. It is used by almost 4% of the world's population aged 15-64 years. This

showing varies between 2.8% and 5.1% depending on the country and ethnicity. Level of cannabis use and dependence are about twice as high among men as among women.

The heritability of cannabis addiction is about 55%. There were identified 14 genes that are most significantly involved in this mental disorder: *ANKFN1*, *CHRNA2*, *CADM2*, *SDK1*, *ZNF704*, *NCAM1*, *RABEP2*, *SMG6*, *INTS7*, *PI4K2B*, *CSMD1*, *CST7*, *ACSS1* and *SCN9A*. They are located in different chromosomes and are characterized by the presence of single-nucleotide polymorphisms of different localization. Other variants of these genes can be involved in a different number (from 10 to 350) of various, mainly mental disorders and oncological diseases. Candidate genes for cannabis use problems have been identified also – *CNR1*, *GABRA2*, *FAAH* and *ABCB1*, but attempts to confirm them are still controversial. Nevertheless, it is worth paying attention to two of them – *CNR1* and *ABCB1*, which are directly involved in the metabolism of cannabinoids in the human body.

In further studies of genetics of cannabis addiction, it is necessary to identify and analyze all biological and individual factors that influence the development of this mental disorder. For this, first of all, it is necessary to identify all the genes involved in the metabolism of cannabis in the human body. In addition, in these studies, it is necessary to use not only genetic, but also epigenetic approaches, the results of which will contribute to the development of new methods of treatment of the disorder.

Key words: cannabis addiction, mental disorders, genetics, identified genes, single nucleotide polymorphisms, candidate genes, epigenetics.

Надійшла до редакції 15.06.2023 р.