

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 615.015.6:575:582.635.38

© В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов, 2024

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2024.1.298787>

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 НІКОТИНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Нікотинова залежність – це розлад вживання нікотину, який міститься в тютюновому димі. Характерною рисою цього розладу є потужний внутрішній потяг до тютюнокуріння, що проявляється у погіршенні здатності його контролю, підвищенні пріоритету куріння над іншими видами діяльності та у регулярному курінні, незважаючи на шкоду для здоров'я чи інші негативні наслідки. Після припинення або зменшення вживання нікотину виникає абстиненція, що змушує повернутися до тютюнокуріння чи звернутися до вживання фармакологічно подібних речовин. Згідно із даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, курять 36.7% чоловіків та 7.8% жінок, що спричинює кількість смертей у понад 8.7 мільйонів щорічно. Рівень поширеності тютюнокуріння значною мірою варіює залежно від раси та культури, що свідчить про те, що залежність від нікотину має

біологічну основу. Численні дослідження близнят показали, що генетичні та середовищні чинники відіграють значну і приблизно однакову роль у визначенні залежності від куріння. Результати цих досліджень також свідчать про те, що генетичні та середовищні чинники по-різному визначають характер залежності від куріння у чоловіків і жінок. Це вказує на те, що для чоловіків і жінок необхідні різні стратегії профілактики та лікування тютюнозалежності.

Нині критеріям значущості відповідають 44 гени-кандидати нікотинової залежності, які причетні до функціонування низки нейротрансмітерних систем (дофамінергічної, ГАМК-ергічної, серотонінергічної, глутаматергічної, холінергічної), або є генами субодиниць нікотинового рецептора, метаболізму нікотину, сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази тощо. На даний момент найбільш дослідженими із них є ген *DRD2* (дофамінергічна система), кластер генів субодиниць нікотинового рецептора *CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4* та кластер генів метаболізму нікотину *CYP2A6/CYP2B6*.

Загалом, нині досягнуто значного прогресу у вивченні генетичних механізмів нікотинової залежності, проте це залишається багато невідомого. Потрібні подальші значні зусилля не тільки для того, щоб визначити, які генетичні варіанти достовірно задіяні в цьому ментальному розладі та які механізми цієї дії, але й розробити технології використання цих наукових досягнень для профілактики та лікування згубної для здоров'я та життя нікотинової залежності.

Ключові слова: генетика, ментальні розлади, нікотинова залежність, кандидатні гени, кластери генів, однонуклеотидні поліморфізми.

Постановка проблеми. Нікотинова залежність – це розлад вживання нікотину, який міститься в тютюновому димі. Вона виникає внаслідок багаторазового чи тривалого тютюнокуріння (ICD-11 MMS, 2018, р. 124). Нікотин спричинює свої характерні фармакологічні ефекти, зв'язуючись з нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами, які досить поширені майже в кожній зоні головного мозку, а також у деяких відділах периферійної нервової системи (Li, 2018, v). Характерною рисою цього розладу є потужний внутрішній потяг до тютюнокуріння, що проявляється у погіршенні здатності його контролю, підвищенні пріоритету куріння над іншими видами діяльності та у

регулярному курінні, незважаючи на шкоду для здоров'я чи інші негативні наслідки. Після припинення або зменшення вживання нікотину виникає абстиненція, що змушує повернутися до тютюнокуріння чи звернутися до вживання фармакологічно подібних речовин. (ICD-11 MMS, 2018, р. 124).

Згідно з сучасними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість смертей, спричинених курінням, оцінюється в понад 8.7 мільйонів щорічно (WHO, 2021a: 17), а курять 36.7% чоловіків та 7.8% жінок (WHO, 2021b, р. 8). Куріння тютюну є однією з найбільш поширених причин різних видів онкохвороб, особливо раку легенів. Як запобігти та лікувати тютюнову залежність, стало одним із найважливіших завдань для дослідників, лікарів та урядів у всьому світі. Щоб виявити гени схильності до нікотинової залежності та розробити методики успішного припинення куріння, тисячі клінічних і фундаментальних учених у всьому світі займаються дослідженнями цієї проблеми. Свідченням цього є величезна кількість публікацій – численні сотні статей з експериментальними результатами, монографії та директивні документи і звіти відповідних міжнародних організацій. Прикладами можуть бути згадана вище фундаментальна монографія китайського фахівця з психіатрії та поведінкової неврології, професора Чжецзянського університету Мінга Лі «Залежність від тютюнокуріння: епідеміологія, генетика, механізми та лікування» (Li, 2018), звіт ВООЗ про глобальну епідемію тютюнокуріння та заходи боротьби з нею (WHO, 2021a) та доповідь ВООЗ про тенденції глобальної поширеності тютюнокуріння за 2000-2025 роки (WHO, 2021b).

Рівень поширеності тютюнокуріння значною мірою варіює залежно від раси та культури. Наприклад, за світового показника 22.3% курящих, на африканському континенті курять 10.3% населення (17.8% чоловіків і 2.8% жінок), у Європі – 25.3% (32.9% чоловіків і 17.7% жінок), а в Південно-Східній Азії – аж 29.0% (46.6% чоловіків і 11.3% жінок) (WHO, 2021b, р. 14). Ця варіабельність залежності від нікотину має біологічну основу.

Стаття «Генетика нікотинової залежності» продовжує нашу серію оглядів із генетики ментальних і поведінкових розладів людини (Помогайбо, Березан і Петрушов, 2021a, 2021b, 2022a, 2022b, 2023a, 2023b).

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

Аналіз основних досліджень та публікацій. Численні дослідження близнят показали, що генетичні та середовищні чинники відіграють значну і приблизно однакову роль у визначенні початкового (ПК) та стійкого куріння (СК). Оцінки успадкованості (h^2), впливу спільного (c^2) та індивідуального (e^2) навколишнього середовища на основі мета-аналізу дев'яти досліджень ПК та 12 досліджень СК становили для ПК дорослих чоловіків $h^2 = 0,37$, $c^2 = 0,49$ та $e^2 = 0,17$, а дорослих жінок $h^2 = 0,55$, $c^2 = 0,24$ і $e^2 = 0,16$. Для СК дорослих чоловіків $h^2 = 0,59$, $c^2 = 0,08$ і $e^2 = 0,37$, а для жінок $h^2 = 0,46$, $c^2 = 0,28$ і $e^2 = 0,24$. Схоже на те, що, генетичні чинники відіграють більш значущу роль у ПК і менш значущу в СК у дорослих жінок порівняно з дорослими чоловіками. Значна статева відмінність показників ПК та СК була також виявлена щодо спільного навколишнього середовища. Не було виявлено суттєвої статевої різниці ПК та СК для індивідуального навколишнього середовища. Разом ці результати свідчать про те, що генетичні та середовищні чинники по-різному сприяють показникам ПК та СК у курящих чоловіків і жінок. Це дуже значущі висновки, оскільки вони не тільки вказують на те, що генетичні чинники суттєво визначають нікотиніву залежність, але й свідчать про те, що для чоловіків і жінок необхідні різні стратегії профілактики та лікування. (Li, 2018, p. 23). Для пошуку генів схильності до тютюнокуріння та нікотинової залежності були використані численні генетичні технології, які включають загально-геномні зчеплення, асоціації генів-кандидатів, дослідження загально-геномних асоціацій та цільове секвенування. Загалом критеріям значущості відповідали 44 гени-кандидати (див. таблицю 1), які були віднесені до наступних

чотирьох груп: 1) гени систем нейротрансмітерів (дофамін-ергічна система, ГАМК-ергічна система, серотонінергічна система, глутаматергічна та інші системи), 2) гени субодиниць нікотинового рецептора та інші гени холінергічної системи, 3) гени метаболізму нікотину, 4) гени сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази та інші. (Li, 2018, p. 158-159).

Таблиця 1

**Гени-кандидати,
значуще причетні до нікотинової залежності**

Гени	Локуси хромосом	Варіанти
<i>Дофамін-ергічна система</i>		
<i>TTC12</i>	11q23.2	rs4245150 (міжгенний); rs17602038 (міжгенний); rs2303380; rs10502172 (інтронний)
<i>DRD2</i>	11q23.2	rs1800497 (біля 5'-UTR); rs4938012 (біля 5'-UTR)
<i>ANKK1</i>	11q23.2	rs2734849 (міссенс-мутація); rs4938015; rs11604671; rs1800497 (міссенс- мутація); rs1799732 (міссенс- мутація)
<i>DRD1</i>	5q35.2	rs686 (3'-UTR)
<i>DRD4</i>	11p15.5	VNTR (екзон 3)
<i>DBH</i>	9q34.2	rs1541333 (інтронний); rs3025382 (інтронний); rs4531 (міссенс- мутація); rs5320 (міссенс- мутація)
<i>DDC</i>	7p12.1	rs12718541 (інтронний); rs921451 (інтронний)
<i>COMT</i>	22q11.21	rs737865-rs165599; rs4680 (міссенс-

		мутація)
<i>PPP1R1B</i>	17q12	rs2271309-rs907094-rs3764352-rs3817160
<i>OPRM1</i>	6q25.2	rs1799971 (міссенс- мутація); rs510769 (інтронний)
<i>ГАМК-ергічна система</i>		
<i>GABBR2</i>	9q22.33	rs1435252 (інтронний); rs3750344 (синонімічна мутація)
<i>GABARAP</i>	17p13.1	rs222843 (біля 5'-UTR)
<i>GABRA2</i>	4p12	rs279858 (синонімічна мутація); rs573400 (3'-UTR)
<i>GABRA4</i>	4p12	rs3762611 (біля 5'-UTR)
<i>Серотонінергічна система</i>		
<i>HTR3A</i>	11q23.2	rs1150226-rs1062613-rs33940208-rs1985242-rs2276302-rs10160548
<i>HTR5A</i>	7q36.2	rs6320 (синонімічна мутація)
<i>SLC6A4</i>	17q11.2	5-HTTLPR+інтронний VNTR; 5-HTTLPR
<i>Глутаматергічна та інші системи</i>		
<i>GRIN3A</i>	9q31.1	rs17189632 (інтронний)
<i>GRIN2B</i>	12p13.1	rs17760877 (інтронний)
<i>NRXN1</i>	2p16.3	rs6721498 (інтронний); rs2193225 (інтронний)
<i>Гени субодиниць нікотинного рецептора та інші гени</i>		

холінергічної системи		
<i>CHRNA3</i>	15q25.1	rs1051730 (синонімічна мутація); rs578776 (3'-UTR); rs3743078 (інтронний); rs11637630 (інтронний)
<i>CHRNB4</i>	15q25.1	rs1948 (3'-UTR); rs17487223 (інтронний)
<i>CHRNA5</i>	15q25.1	rs16969968 (місценс-мутація); rs16969968-rs680244; rs951266 (інтронний); rs569207
<i>CHRNB3</i>	8p11.21	rs4950 (5'-UTR); rs7004381 (біля 5'-UTR); rs13277254 (біля 5'-UTR); rs6474412 (біля 5'-UTR); rs13280604 (інтронний); rs13273442 (біля 5'-UTR); rs4736835 (біля 5'-UTR)
<i>CHRNA6</i>	8p11.21	rs892413 (інтронний)
<i>CHRNA4</i>	20q13.33	rs1044397 (синонімічна мутація); rs2236196 (3'-UTR); rs1044396 (місценс- мутація)
<i>CHRNB1</i>	17p13.1	rs17732878 (біля 3'-UTR); rs2302763 (інтронний)
<i>CHRM1</i>	11q12.3	rs2507821-rs4963323-rs544978-rs542269- rs2075748-rs1938677
<i>CHRM2</i>	7q33	rs1378650 (біля 3'-UTR)
Гени метаболізму нікотину		
<i>EGLN2- CYP2A6- CYP2B6</i>	19q13.2	rs1801272 (місценс-мутація); rs28399433 (біля 5'-UTR); метаболізм за генотипом; <i>CYP2A6*12</i> (кросовер з геном <i>CYP2A7</i>); <i>CYP2A6*1B</i> (конверсія)

<i>CYP2B6</i>	19q13.2	rs4802100 (біля 5'-UTR)
<i>EGLN2</i>	19q13.2	rs3733829 (інтронний)
Гени сигнального шляху мітогенактивованої протейнінази та інші гени		
<i>BDNF</i>	11p14.1	rs6265 (міссенс-мутація); rs6484320-rs988748-rs2030324-rs7934165
<i>NTRK2</i>	9q21.33	rs1187272 (інтронний)
<i>ARRB1</i>	11q13.4	rs528833-rs1320709-rs480174-rs5786130-rs611908-rs472112
<i>MAP3K4</i>	6q26	rs1488 (3'-UTR)
<i>SHC3</i>	9q22.1	rs1547696 (інтронний)
<i>DNM1</i>	9q34.11	rs3003609 (синонімічна мутація)
<i>TAS2R38</i>	7q34	Гаплотипи AAV, PAV і AVI
<i>APBB1</i>	11p15.4	rs4758416 (інтронний)
<i>PTEN</i>	10q23.1	rs1234213 (інтронний)
<i>NRG3</i>	10q23.1	rs1896506 (інтронний)

Позначення: *rs* – однонуклеотидний поліморфізм, *VNTR* – зміна кількості тандемних повторів, *5-HTTLPR* – вироджений регіон поліморфних повторів, *AAV* – гаплотип проміжного відчуття гіркого смаку, *PAV* – гаплотип нормального відчуття гіркого смаку, *AVI* – гаплотип відсутності відчуття гіркого смаку. Однонуклеотидні поліморфізми без позначення в дужках їхньої локалізації розташовані в екзонах генів, а без позначення типу є нонсенс-мутаціями.

Найбільш дослідженим геном дофамінергічної системи є ген *DRD2*, який розташований у довгому плечі 11-ої хромосоми

(11q23.2). Він має 8 екзонів, кодує D2-рецептор дофаміна, який забезпечує функціонування дофамінергічної системи і є одним із найбільш розповсюджених типів дофамінових рецепторів у головному мозкові. З'єднуючись із дофаміном, D2-рецептори беруть участь у регуляції гемодинаміки та метаболізму, здійсненні рухових актів, контролі настрою, мотивації, пам'яті, уваги тощо. Поліморфізми в гені призводять до зміни експресії D2-рецепторів, що є однією з причин виникнення різних захворювань, зокрема низки ментальних розладів. (GeneCards, 2022). Ген *DRD2*, крім нікотинової залежності, пов'язаний із понад 350-а хворобами, серед яких домінують різноманітні ментальні розлади, у тому числі залежність від наркотичних речовин і алкоголю, та онкохвороби (MalaCards, 2022).

Приваблює увагу розташований у довгому плечі 15-ої хромосоми кластер генів субодиниць нікотинового рецептора *CHRNA5/CHRNA3/CHRN4* (15q25.1), який має високий рівень достовірності зв'язку з НЗ. Гени цього кластера мають по 6 екзонів і кодують відповідно альфа-5, альфа-3 і бета-4 субодиниці нікотинового ацетилхолінового рецептора (GeneCards, 2022). Нікотинові ацетилхолінові рецептори входять в надродину іонних каналів, які забезпечують швидку передачу сигналів у синапсах. Кластер генів *CHRNA5/CHRNA3/CHRN4* причетний до різних біологічних процесів у нервовій системі. Гени кластера, крім нікотинової залежності, пов'язані із понад 95-а, 130-а і 75-а захворюваннями відповідно – переважно з ментальними розладами, у тому числі із залежністю від наркотичних речовин, та з онкохворобами (MalaCards, 2022).

Серед генів метаболізму нікотину найбільше значуще пов'язані з НЗ *CYP2A6* і *CYP2B6*. Вони мають по 9 екзонів і входять до складу великого кластера із 14-и генів, які кодують ферменти оксиредуктази, що метаболізують чужорідні для організму речовини, у тому числі нікотин. Цей кластер розташований у довгому плечі 19-ої хромосоми (19q13.2). (GeneCards, 2022). Гени *CYP2A6* і *CYP2B6* також причетні до 220 та 290 захворювань відповідно, серед яких наявні ментальні

розлади, але абсолютно домінують онкохвороби (MalaCards, 2022).

Нещодавно було виявлено ще два значуще пов'язані з НЗ локуси – 7q21.11 та 5q34 (Quach et al., 2020). У локусі довгого плеча 7-ої хромосоми 7q21.11 між генами *MAGI2* і *GNAII* виявлено ОНП rs2714700, а в локусі довгого плеча 5-ої хромосоми 5q34 в інtronі гена *TENM2* – ОНП rs1862416.

Ген *MAGI2* кодує протеїн, який служить основою для формування синапсів і має важливе значення для їх функціонування. Ген *GNAII* кодує субодиноцю альфа-II G-протеїнів, які відіграють роль своєрідних перемикачів у каскадах передачі сигналів у межах клітини, переходячи з неактивного стану в активний і навпаки, відповідно вмикаючи або вимикаючи передачу певного сигналу. (GeneCards, 2022). Варіанти гена *MAGI2* причетні до майже 160-и захворювань, серед яких, окрім НЗ, декілька ментальних розладів (шизофренія, великий афективний розлад, великий депресивний розлад тощо), але домінують онкохвороби. Варіанти гена *GNAII* причетні до майже 60-и захворювань, серед яких, окрім НЗ, розлад аутистичного спектру, шизофренія, депресія, тривожність і алкоголізм і значна частина онкохвороб. (MalaCards, 2022).

Ген *TENM2* має 36 екзонів і кодує протеїн, який бере участь у розвитку нервової системи, регулюючи встановлення належного зв'язку між нейронами за допомогою аксонів. Продукт гена може функціонувати як перетворювач клітинного сигналу. (GeneCards, 2022). Варіанти гена *TENM2* причетні, крім НЗ і шизофренії, до 25 переважно онкологічних захворювань (MalaCards, 2022).

Висновки та перспективи подальших розвідок. Загалом, нині досягнуто значного прогресу у вивченні генетичних механізмів нікотинової залежності, проте ще залишається багато невідомого. Потрібні подальші значні зусилля не тільки для того, щоб визначити, які генетичні варіанти достовірно задіяні в цьому ментальному розладі та які механізми цієї дії, але й розробити технології використання цих наукових досягнень для

профілактики та лікування згубної для здоров'я та життя нікотинової залежності.

Список використаних джерел

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика обсессивно-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*. 2021b. № 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*. 2022b. № 2 (22). С. 255–266. DOI: 10.33989/2226-4078.2022.2.265503.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика заїкання. *Психологія і особистість*. 2023а. № 1 (23). С. 165–177. DOI: 10.33989/2226-4078.2023.1.274744.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика залежності від канабісу. *Психологія і особистість*. 2023b. № 2 (24). С. 290–303. DOI: 10.33989/2226-4078.2023.2.288315.
- GeneCards The human gene database. 2022. URL: <http://www.genecards.org/>.
- ICD-11 MMS. The international classification of diseases for mortality and morbidity statistics. Geneva : World Health Organization, 2018.
- Li M. D. Tobacco smoking addiction: epidemiology, genetics, mechanisms, and treatment. Singapore : Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2018.
- MalaCards. The human disease database. 2022. URL: <http://www.malacards.org/>.
- Quach B. C., Bray M. J., Gaddis N. C., ... , Hancock D. B. Expanding the genetic architecture of nicotine dependence and its shared genetics with multiple traits. *Nature Communications*. 2020. No. 11(1). Art. 5562. DOI: doi.org/10.1038/s41467-020-19265-z.
- WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: Addressing new and emerging products. Geneva : World Health Organization, 2021а.
- WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. 4th edition. Geneva : World Health Organization, 2021b.

References

- GeneCards (2022). *The human gene database*. Retrieved from <http://www.genecards.org/>.
- ICD-11 MMS. (2018). *The international classification of diseases for mortality and morbidity statistics*. Geneva: World Health Organization.
- Li, M. D. (2018). *Tobacco smoking addiction: epidemiology, genetics, mechanisms, and treatment*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- MalaCards. (2022). *The human disease database*. Retrieved from <http://www.malacards.org/>.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021a). Henetyka obsesyvno-kompulsyvnoho 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].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2023b). Henetyka zalezhnosti vid kanabisu. [Genetics of cannabis addiction]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(24), 290-303. DOI: 10.33989/2226-4078.2023.2.288315. [in Ukrainian].

- Quach, B. C., Bray, M. J., Gaddis, N. C., ... , Hancock, D. B. (2020). Expanding the genetic architecture of nicotine dependence and its shared genetics with multiple traits. *Nature Communications*, 11(1), 5562. DOI: doi.org/10.1038/s41467-020-19265-z.
- WHO. (2021a). *WHO report on the global tobacco epidemic, 2021: Addressing new and emerging products*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2021b). *WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025*, 4th edition. Geneva: World Health Organization.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov
GENETICS OF NICOTINE DEPENDENCE

Nicotine dependence is a disorder of the use of nicotine, which is found in tobacco smoke. A characteristic feature of this disorder is a strong internal urge to smoke, which is manifested in the deterioration of the ability to control it, increasing the priority of smoking over other types of activities, and in regular smoking, despite the harm to health or other negative consequences. After stopping or reducing the use of nicotine, withdrawal occurs, which forces one to return to smoking or turn to the use of pharmacologically similar substances. According to the World Health Organization, 36.7% of men and 7.8% of women smoke, causing more than 8.7 million deaths annually. Smoking prevalence varies greatly by race and culture, suggesting that nicotine dependence has a biological basis. Numerous twin studies have shown that genetic and environmental factors play a significant and roughly equal role in determining smoking dependence. The results of these studies also indicate that genetic and environmental factors differently determine the nature of smoking dependence in men and women. This indicates that different strategies for the prevention and treatment of tobacco dependence are needed for men and women.

Currently, 44 candidate genes for nicotine dependence meet the significance criteria, which are involved in the functioning of a number of neurotransmitter systems (dopaminergic, GABA-ergic, serotonergic, glutamatergic, cholinergic), or are genes of subunits of the nicotine receptor, nicotine metabolism, signaling pathway of mitogen-activated protein kinase, etc. Currently, the most studied of them are the DRD2 gene (dopaminergic system), the CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster, and the CYP2A6/CYP2B6 nicotine metabolism gene cluster.

In general, significant progress has been made in the study of the genetic mechanisms of nicotine dependence, but much remains unknown. Significant further efforts are needed not only to determine which genetic variants are reliably involved in this mental disorder and which mechanisms of action, but also to develop technologies to use these scientific advances to prevent and treat life-threatening nicotine dependence.

Key words: *genetics, mental disorders, nicotine dependence, candidate genes, gene clusters, single nucleotide polymorphisms.*

Стаття надійшла до редакції 26.01.2024 р., прорецензована 28.01.2024 р.,
прийнята до друку 1.02.2024 р.