

«средней» формой (медиана 66,875 дБ и 64,375 дБ соответственно), а остальные 5 генотипов с.[35delG]; [35delG]; с.[-23+1G>A];[35delG]; с.[-23+1G>A];[327_328delGGin-sA]; с.[35delC];[299_300delAT]; с.[235delC];[235delC] – к генотипам с «тяжелой» формой фенотипического эффекта.

3. Медианные пороги слышимости в РДЧ_{0,5,1,0,2,0,4,0кГц} у *GJB2*-генотипов со «средней» формой фенотипического эффекта (с.[-23+1G>A];[-23+1G>A] и с.[-23+1G>A];[516G>C]) были достоверно лучше ($p=0,02268$), чем в референсной группе с *GJB2*-генотипом с.[35delG];[35delG].

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ (№20-015-00328_А).

Литература

1. Аудиологический анализ у пациентов с потерей слуха, гомозиготных по мутации с.-23+1G>A гена *GJB2* в Якутии / Ф.М. Терютин, Н.А. Барашков, Н.Л. Кунельская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81. – № 1. – С. 19–24. doi:10.17116/otorino201681119-24
2. Audiological analysis in patients with hearing loss homozygous for the c.-23+1G>A mutation of the *GJB2* gene in Yakutia / F.M. Teryutin, N.A. Barashkov, N.L. Kunelskaya [and others] // Bulletin of Otorhinolaryngology. – 2016. – Т. 81. – No. 1. – P. 19–24. doi:10.17116/otorino201681119-24
3. Спектр и частота мутаций гена *GJB2* (Cx26) у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия / В.Г. Пшенникова, А.М. Чердонова, Ф.М. Терютин [и др.] // Медицинская генетика. – 2021;20(7):26–36. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36

Spectrum and frequency of mutations in the *GJB2* (Cx26) gene in patients with hearing impairment in the Republic of Buryatia / V.G. Pshennikova, A.M. Cherdonova, F.M. Teryutin [et al.] // Medical genetics. – 2021;20(7):26–36. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.07.26-36

3. A genotype-phenotype correlation for *GJB2* (connexin 26) deafness. / K. Cryns, E. Orzan, A. Murgia [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2004 4;41(3):147–154. doi: 10.1136/jmg.2003.013896.

4. Autosomal recessive deafness 1A (DFNB1A) in Yakut population isolate in Eastern Siberia: extensive accumulation of the splice site mutation IVS1+1G>A in *GJB2* gene as a result of founder effect / N.A. Barashkov, L.U. Dzhemileva, S.A. Fedorova [et al.] // Journal of Human Genetics. – 2011;56(9):631–639. doi: 10.1038/jhg.2011.72.

5. Chan D.K. *GJB2*-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. / D.K. Chan, K.W. Chang // Laryngoscope. – 2014; 124(2): E34–53. doi: 10.1002/lary.24332.

6. Clinical features of patients with *GJB2* (connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. / T. Oguchi, A. Ohtsuka, S. Hashimoto [et al.] // J Hum Genet. – 2005;50(2):76–83. doi: 10.1007/s10038-004-0223-7.

7. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. / D.P. Kelsell, J. Dunlop, H.P. Stevens [et al.] // Nature. 1997;387(6628):80–83. doi: 10.1038/387080a0.

8. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis / T. Kikuchi, R. Kimura, D. Paul. [et al.] // Anatomy and Embryology. 1995. № 2 (191). doi: 10.3109/00016489409126097.

9. *GJB2* Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study / R.L. Snoeckx, P.L.M. Huygen, D. Feldmann [et al.] // Am J Hum Genet. – 2005 Dec; 77(6): 945–957. Published online 2005 Oct 19. doi: 10.1086/497996

10. Morton P.C. Newborn Hearing Screening – A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. – 2006. № 20 (354). P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMr050700.

11. Novel mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. / P.M. Kelley, D.J. Harris, B.C. Comer [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 1998;62(4):792–799. doi: 10.1086/301807.

12. Phenotypic variability of patients homozygous for the *GJB2* mutation 35delG cannot be explained by the influence of one major modifier gene / N. Hilgert, M.J. Huentelman, A.Q. Thorburn [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2008;17(4):517–524. doi:10.1038/ejhg.2008.201.

13. Sirmaci A. The c.IVS1+1G>A mutation in the *GJB2* gene is prevalent and large deletions involving the *GJB6* gene are not present in the Turkish population. / A. Sirmaci, D. Akcayoz-Duman, M. Tekin // Journal of Genetics. – 2006;85(3):213–216. doi: 10.1007/bf02935334.

14. Spectrum of *GJB2* mutations causing deafness in the British Bangladeshi population. / Y. Bajaj, T. Sirimanna, D.M. Albert [et al.] // Clinical Otolaryngology. – 2008;33(4):313–318. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01754.x.

15. Tsukada K. Deafness Gene Study Consortium. A large cohort study of *GJB2* mutation in Japanese hearing loss patients. / K. Tsukada, S. Nishio, S. Usami // Clinical Genetics. – 2010;78(5):464–470. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01407.x.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, А.В. Крылов, В.А. Алексеев

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *HTR2A* И *5-HTT* С КУРЕНИЕМ У ЯКУТОВ

DOI 10.25789/YMJ.2022.80.11

УДК: 575.176

Целью нашего исследования являлось определить, связаны ли полиморфизмы rs6311 гена *HTR2A* и полиморфизмы 5HTTLPR и rs25531 гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. Результаты исследования связи полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением показали, что в группе курящих аллель А встречался несколько чаще, чем в группе некурящих. Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена *5-HTT* показал преобладание короткой аллели S и генотипа SS в обеих выборках. У курящих наблюдалась достоверно более высокая частота встречаемости аллеля риска L по сравнению с некурящими. При анализе объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 было установлено, что в выборке курящих частота аллеля L' была в четыре раза выше, чем в выборке некурящих. Анализ распределения сочетаний генотипов обоих исследованных генов выявил преобладание людей с сочетанием генотипов GG гена *HTR2A* и S'S' гена *5-HTT*, которое показало протективное действие к курению. Достоверную связь с курением показало сочетание гетерозиготных генотипов AG гена *HTR2A* и L'S' гена *5-HTT*. В данном исследовании установлена достоверная связь полиморфизмов гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. В связи с эквивалентной серотониновой экспрессией аллелей S и LG полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 более информативным является их обобщенный анализ.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, курение, *5-HTT*, *HTR2A*, rs6311, 5HTTLPR, rs25531, популяция якутов

ЯНЦ комплексных медицинских проблем: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с.; магистрант Ин-та естествен. наук СВФУ им. М.К. Аммосова, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицин. центра.

The aim of our study was to determine whether the rs6311 polymorphisms of the *HTR2A* gene and the 5HTTLPR and rs25531 polymorphisms of the *5-HTT* gene are associated with smoking in the Yakut population. The results of the analysis of the relationship between the rs6311 polymorphism of the *HTR2A* gene and smoking showed that in the group of smokers, allele A was somewhat more common than in the group of non-smokers (OR - 1.138, 95% CI = [0.742–1.138]). The analysis of the distribution of alleles and genotypes of the 5-HTTLPR polymorphism of the *5-HTT* gene showed the predominance of the short S allele (74.8–89.4%) and the SS genotype (61.7–81.5%) in both samples. Smokers had a significantly ($p<0.05$) higher frequency of the risk allele L (OR -2.830, 95% CI= [1.674 -4.783]) compared to non-smokers.

When analyzing the 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms grouped into groups, it was found that the frequency of the L' allele was four times higher in the sample of smokers ($p < 0.001$) than in the sample of non-smokers. An analysis of the distribution of combinations of genotypes of both studied genes showed a predominance of people with a combination of GG genotypes of the *HTR2A* gene and S'S' of the *5-HTT* gene, which showed a protective effect on smoking. A significant association with smoking was shown by the combination of heterozygous genotypes AG of the *HTR2A* gene and L'S' of the *5-HTT* gene. This study established a significant association of *5-HTT* gene polymorphisms with smoking in the Yakut population. In connection with the equivalent serotonin expression of the S and LG alleles, 5HTTLPR and rs25531 polymorphisms, it is more informative to carry out their generalized analysis.

Keywords: nicotine addiction, smoking, *5-HTT*, *HTR2A*, rs6311, 5HTTLPR, rs25531, Yakut population

Введение. Никотиновая зависимость – самое распространенное и тяжелое заболевание, входящее в группу заболеваний МКБ-10 F17 - «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» [1]. Зависимость возникает на основе вступления никотина в реакцию с альфа-4-бета-2-ацетилхолиновыми рецепторами мозга, что приводит к формированию устойчивой тяги к табаку, синдрому отмены, развивающемуся при прекращении курения, и целому ряду побочных эффектов.

Никотиновая зависимость тесно связана с психологическими и социальными факторами [2, 5, 6]. Индивидуальные различия в склонности к аддиктивному поведению, в том числе никотиновой зависимости, частично опосредованы генетическими факторами. Текущие оценки наследуемости всех основных аддиктивных расстройств варьируются от 40 до 80 % [3]. На долю генетических факторов никотиновой зависимости приходится от 50 до 75 % [9, 12].

Одним из эффектов никотина является изменение уровней серотонина, следовательно, гены, кодирующие рецепторы или транспортеры, участвующие в серотонинергических путях, являются потенциальными кандидатами в механизме никотиновой зависимости [18].

Ген *HTR2A* кодирует рецептор серотонина, который является ключевым в моноаминергической регуляции орга-

низма, определяющим биологические функции и поведение человека. Полиморфный вариант rs6311 (-1438 A>G) потенциально ассоциирован с нарушением эффективности посттранскрипционных процессов и считается фактором риска нервно-психических и когнитивных патологий [20]. Наличие аллеля А увеличивает транскрипционную активность гена, в нескольких исследованиях было установлено, что данный аллель ассоциирован с курением [13-16].

Полиморфная область 5-HTTLPR (rs4795541) является функциональным полиморфизмом инсерции/делеции из 44 пар оснований, в промоторной области гена транспортера серотонина - *5-HTT* [7]. Данный полиморфизм был идентифицирован двумя аллельными вариантами, длинной (L с 16 повторами) и короткой (S с 14 повторами) формами, которые влияют на эффективность транскрипции гена *5-HTT*. Полиморфизм rs25531 находится в пределах данного полиморфизма и приводит к двум вариантам аллеля L - LA с более высокой экспрессией и LG с более низкой экспрессией, что указывает на то, что 5-HTTLPR может быть функционально триаллельным, а не биаллельным [19]. Несмотря на большое количество ассоциативных исследований данного полиморфизма с никотиновой зависимостью, данные о том, какой аллельный вариант 5-HTTLPR способствует курению, неоднозначны [12].

Цель нашего исследования - определить, связаны ли полиморфизмы rs6311 гена *HTR2A* и полиморфизмы 5HTTLPR и rs25531 гена *5-HTT* с курением в популяции якутов.

Материал и методы исследования. Экспериментальную часть исследования проводили в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Материалом исследования являлись образцы ДНК 223 добровольцев из коллекции биоматериала популяций Республики Саха (Якутия) ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№USU_507512). В исследование были включены 56 женщин и 167 мужчин якутской национальности, без хронических заболеваний, из них 115 курящих и 108 некурящих, средний возраст составил $46 \pm 0,08$. Все участники заполнили анкету, одобренную локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП, и добровольно подписали информированное согласие на проведение генетического исследования.

Для проведения молекулярно-генетического анализа образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови коммерческим набором для выделения ДНК Newtergyx (г. Якутск, Россия).

Исследование полиморфизмов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) (табл. 1).

Таблица 1

Условия проведения ПЦР-ПДРФ анализа

Полиморфизм	Структура праймеров	Размер продукта	Условия отжига	Фермент рестрикции	Интерпретация
rs6311	F: AACCAACTTATTCCTACCAC R: AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC	469 п.н.	57°C	<i>Msp</i> I	Генотип AA – 469 п.н.; Генотип GG – 243+226 п.н.; Генотип AG – 469, 243+226 п.н.
5-HTTLPR	F: GAGGGACTGAGCTGGACAACCCAC R: GGCGTTGCCGCTCTGAATGC	486 п.н., 529 п.н.	62°C	-	Аллель S - 486 п.н., Аллель L - 529 п.н.
rs25531				<i>Msp</i> I	Генотип LA - 125+62+343 п.н.; Генотип LG - 125+62+ 174+167 п.н. Генотип SA - 125+62+ 299 п.н.

Примечание. п.н. – пар нуклеотидов.

Таблица 2

Расчет отношения шансов полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением

Генотип и аллель	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X ²	OR (95 % CI)	p-значение
Генотип <i>AA</i>	4 (3,5)	4 (3,7)	0,650	1,138 (0,742-1,746)	0,723
Генотип <i>AG</i>	53 (46,1)	44 (40,7)			
Генотип <i>GG</i>	58 (50,4)	60 (55,6)			
Аллель <i>A</i>	26,5 ± 0,029	24,1 ± 0,029	0,235		0,628
Аллель <i>G</i>	73,5 ± 0,029	75,9 ± 0,029			

Примечание. В табл. 2-5: n – количество. Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал.

Таблица 3

Расчет отношения шансов биаллельного полиморфизма 5-HTTLPR с курением

Генотип и аллель	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X ²	OR (95 % CI)	p-значение
Генотип <i>LL</i>	14 (12,2)	3 (2,8)	12,323	2,830 (1,674-4,783)	0,002
Генотип <i>SL</i>	30 (26,1)	17 (15,7)			
Генотип <i>SS</i>	71 (61,7)	88 (81,5)			
Аллель <i>L</i>	25,2 ± 2,863	10,6 ± 2,099	14,943		0,000
Аллель <i>S</i>	74,8 ± 2,863	89,4 ± 2,099			

Таблица 4

Расчет отношения шансов объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 с курением

Генотип и аллель	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X ²	OR	p-значение
Генотип <i>L'L'</i>	11 (9,6)	1 (0,9)	20,204	4,844 (2,503-9,372)	0,000
Генотип <i>L'S'</i>	29 (25,2)	10 (9,3)			
Генотип <i>S'S'</i>	75 (65,2)	97 (89,8)			
Аллель <i>L'</i>	22,2 ± 2,739	5,6 ± 1,559	24,009		0,000
Аллель <i>S'</i>	77,8 ± 2,739	94,4 ± 1,559			

Таблица 5

Распределение сочетания генотипов гена *HTR2A* и гена 5-HTT с расчетом отношения шансов к курению

<i>HTR2A</i>	<i>5-HTT</i>	Курящие n (%)	Некурящие n (%)	X ²	OR	p-значение
<i>AA</i>	<i>L'L'</i>	2 (1,7)	0 (0,0)	0,444	-	0,506
<i>AA</i>	<i>L'S'</i>	1 (0,9)	0 (0,0)	0,001	-	0,975
<i>AA</i>	<i>S'S'</i>	1 (0,9)	4 (3,7)	0,953	0,228 (0,025-2,074)	0,33
<i>AG</i>	<i>L'L'</i>	3 (2,6)	0 (0,0)	1,228	-	0,268
<i>AG</i>	<i>L'S'</i>	13 (11,3)	1 (0,9)	8,508	13,637 (1,752-106,144)	0,004
<i>AG</i>	<i>S'S'</i>	37 (32,2)	43 (39,8)	1,101	0,717 (0,414-1,242)	0,295
<i>GG</i>	<i>L'L'</i>	6 (5,2)	1 (0,9)	2,11	5,890 (0,697-49,750)	0,147
<i>GG</i>	<i>L'S'</i>	15 (13,0)	9 (8,3)	0,843	1,650 (0,690-3,946)	0,359
<i>GG</i>	<i>S'S'</i>	37 (32,2)	50 (46,3)	4,094	0,550 (0,319-0,948)	0,044

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью программ Office Microsoft Excel 2010, Statistica 8.0. Частоты rs6311, 5-HTTLPR и rs25531 определяли путем прямого подсчета.

При анализе сопряженности частоты неблагоприятного аллеля с курением использовали четырехпольную таблицу сопряженности и критерий χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса. Для расчета отношения шансов исполь-

зовали формулу $OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$, где OR – отношение шансов; A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95%-ного доверительного интервала (95 % CI). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *HTR2A* (rs6311) в группе курящих и некурящих не выявил достоверных отличий, в обеих группах преобладал аллель *G* и гомозиготный генотип *GG* (табл. 2).

Результаты анализа связи полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* с курением показали, что в группе курящих аллель *A* встречался несколько чаще, чем в группе некурящих (OR - 1,138; 95 % CI= [0,742-1,138]), однако значимость различий была недостоверной ($p=0,628$) и доверительный интервал показал широкий диапазон.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма 5-HTTLPR гена 5-HTT показал преобладание короткой аллели *S* (74,8–89,4%) и генотипа *SS* (61,7-81,5%) в обеих выборках (табл. 3).

У курящих наблюдалась достоверно ($p < 0,05$) более высокая частота встречаемости аллеля риска *L* (OR -2,830; 95 % CI= [1,674 -4,783]) по сравнению с некурящими.

В связи с эквивалентной серотониновой экспрессией аллелей *S* и *LG*, полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 и более точного анализа связи с курением генотипы *LGLG*, *LGS* и *SS* были объединены в группу генотип *S'S'*. Генотип *LALA* в генотип *L'L'*, а генотипы *LALG* и *LAS* в группу *L'S'* (табл. 4).

При анализе объединенных в группы полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531 было установлено, что в выборке курящих частота аллеля *L'* ($p < 0,001$) в четыре раза была выше, чем в выборке некурящих (OR -4,844; 95 % CI= [2,503-9,372]).

Для исследования связи обоих ге-

нов (*HTR2A* и *5-HTT*) с курением, в выборках курящих и некурящих, были проанализированы различные сочетания генотипов (табл. 5).

Анализ распределения сочетаний генотипов выявил преобладание людей с сочетанием генотипов GG гена *HTR2A* и S'S' гена *5-HTT*, которое показало протективное действие к курению (OR - 0,550; 95 % CI= [0,319-0,948]). Достоверную связь с курением показало сочетание гетерозиготных генотипов AG гена *HTR2A* и L'S' гена *5-HTT* (OR -13,637; 95 % CI= [1,752-106,144]).

В связи с различной частотой встречаемости исследованных полиморфизмов в различных этнических выборках мы не можем статистически достоверно утверждать, что обнаруженная нами связь данных полиморфизмов и курения подходит для всех людей. Данный пилотный эксперимент позволяет сделать лишь небольшие выводы по изучению вышеназванных генов в популяции якутов. Так, полученные нами результаты согласуются с исследованиями Lerman C. и соавт. Ishikawa H. и соавт., которые также обнаружили протективное действие аллеля S к курению [10, 11]. В исследованиях Sieminska A. и др (2008) среди польского населения, не обнаружили связи полиморфизма 5-HTTLPR с курением [17]. Многие исследователи изучали данный полиморфизм с аддиктивным поведением и в работах Stefan Bleich и др (2007) обнаружили связь аллеля L – с обсессивно-компульсивным влечением к алкоголю [4]. В исследовании Gerra G и др (2005) частота короткого генотипа S была выше у курящих, чем у не курящих подростков [8].

Заключение. В данном исследовании установлена достоверная связь полиморфизмов гена *5-HTT* с курением в популяции якутов. В связи с эквивалентной серотониновой экспрессии аллелей S и LG, полиморфизмов 5HTTLPR и rs25531 более информативно проводить их обобщенный анализ. Для полиморфизма rs6311 гена *HTR2A* статистически достоверной связи с курением не было обнаружено, вероятно, из-за того, что частота аллеля A имеет относительно редкую встречаемость, которую необходимо принимать во внимание и, возможно, требуется более поздняя валидация популяции. Несмотря на обнаружение связи между полиморфизмами гена *5-HTT* и курения, требуются дополнительные исследования в аналогичных

популяциях, но с более крупными размерами выборки для дальнейшего изучения взаимодействия с другими генами кандидатами и аддиктивного поведения.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения (1995). МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр: Т.1, ч. 2. [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>
2. World Health Organization. (1995). ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision: Volume 1: Part 2. [Electronic resource]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>
3. Губин Д.Г. Методы оценки табачной зависимости. / Губин Д.Г., Калягин А.Н. // Сибирский медицинский журнал. – 2011 – № 8 – С. 121-124
4. Gubin D.G. Methods for assessing tobacco dependence/ Gubin D.G., Kalyagin A.N. // Siberian Medical Journal. - 2011;8:121-124
5. Жариков К.М. Генетическая зависимость к никотину и алкоголю / Жариков К.М., Аметова Э.И., Нафиков А.В., Астафьев Б.В. // Бюлл. медицинских интернет-конференций. - 2019. - № 6 (9) – С. 259
6. Zharikov K.M., Ametova E.I., Nafikov A.V., Astafiev B.V. Genetic addiction to nicotine and alcohol. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2019;6(9):259
7. Bleich S. Association of the long allele of the 5-HTTLPR polymorphism with compulsive craving in alcohol dependence / Bleich S., Bönsch D., Rauh J., Bayerlein K., Fiszer R., Frieling H., Hillemecher T. // Alcohol and Alcoholism. – 2007 – No. 6 (42) – P. 509–512
8. Bretelera M.H.M. Compulsive smoking: the development of a Rasch homogeneous scale of nicotine dependence / Bretelera M.H.M., Hilberink S.R., Zeemanc G., Lammersa S.M.M. // Addictive Behaviors. – 2004 – № 1 (29) – P.199-205
9. Chasson G.S. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and symptoms with nicotine dependence: Observational epidemiologic evidence from US-representative and psychiatric outpatient population-based samples. / Chasson G.S., Cho J., Zimmerman M., Leventhal A.M. // Journal of Psychiatric Research. – 2022 – No. 146 – P. 156-162
10. David S.P. The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and treatment response to nicotine patch: follow-up of a randomized controlled trial. / David S.P., Munafo M.R., Murphy M.F., Walton R.T., Johnstone E.C. // Nicotine Tob Res. – 2007 – No. 2 (9) – P. 225-31.
11. Gerra G. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents / Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M, Brambilla F, Donnini C. // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2005 - No. 1 (135B) – P. 73-78
12. Goldman D. The genetics of addictions: uncovering the genes. / Goldman D., Oroszi G., Ducci F. // Nat Rev Genet – 2005 - No. 6 (7) – P. 521–532.
13. Ishikawa H. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. / Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 1999 - No. 8(9) – P. 831-833.
14. Lerman C. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence / Lerman C, Caporaso N.E., Audrain J., Main D., Boyd N.R., Shields P.G. // Mol Psychiatry – 2000 - No. 5 – P. 189–192
15. Mingione C.J. Childhood adversity, serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, and risk for cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol dependent adults. / Mingione C.J., Heffner J.L., Blom T.J., Anthenelli R.M. // Drug Alcohol Depend. – 2012. – No. 1-3 (123) – P.201-206.
16. Neto E.S. Study of polymorphic variants of the serotonin 2A receptor gene (5-HT2A) and its possible effects on smoking habits of a population from northeastern Brazil. / Neto E.S., Magulas J.O., Sousa J.J.S., Moura A.C.M., Pinto G.R., Yoshioka F.K.N., Canalle R., Motta F.J.N. // Genet. Mol. Res. – 2014 - No. 4 (13) - gmr3197
17. Pavlova N.I. Analysis of the Association of 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A Gene Variants in Nicotine Addiction in the Yakut Population. / Pavlova N.I., Diakonova A.T., Alekseev V.A., Bochurov A.A., Dodokhov V.V., Kurtanov Kh.A. // International Journal of Biomedicine. – 2022 – No. 1 (12) – P.151-154.
18. Perez-Rubio G. Polymorphisms in HTR2A and DRD4 Predispose to Smoking and Smoking Quantity. / Perez-Rubio G., Ramirez-Venegas A., Noe Diaz V., Garcia Gomez L., Elvira Fabian K., Garcia Carmona S., Lopez-Flores L.A., Ambrocio-Ortiz E., Contreras Romero R., Alcantar-Ayala N., Sansores R.H., Falfan-Valencia R. // PLoS One. – 2017 – No. 1 (12) – e0170019
19. Polina E.R. The serotonin 2A receptor gene in alcohol dependence and tobacco smoking. / Polina E.R., Contini V., Hutz M.H., Bau C.H. // Drug Alcohol Depend. – 2009 - No. 101 – P. 128-131.
20. Sieminska, A. Lack of association between serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study. / Sieminska A, Buczkowski K, Jassem E, Tkacz E. // BMC Med Genet – 2008 – No.9 – P. 76
21. Verde Z. Association of HTR2A-1438G/A Genetic Polymorphism With Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / Verde Z, Santiago C, Chicharro LM, Bandrés F, Gómez-Gallego F, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas P. // Arch Bronconeumol (Engl Ed). – 2019 – No. 3 (55) – P. 128-133
22. Wendland J.R. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. / Wendland J.R., Martin B.J., Kruse M.R., Lesch K.P., Murphy D.L. // Mol Psychiatry. – 2006 - No.11 – P. 224–226.
23. Zabolotina A.M. The Influence of Rs6311 and Rs6313 Polymorphisms of Serotonin 2a Receptor Gene (HTR2A) on Its mRNA and Protein Levels in Peripheral Blood Leukocytes in Treatment with Antipsychotics. / Zabolotina, A.M., Belinskaya, M.A., Zhuravlev, A.S., Nasyrova R.F., Sosin D.N., Ershov E.E., Taraskina A.E., Krupitsky E.M. // Cell Tiss. Biol. – 2018 – No. 12 – P. 382–390