

Читать  
онлайн  
Read  
online

Булычева Е.В.

## Нейробиологические основы формирования поведения и употребления подростками психоактивных веществ (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Оренбург, Россия

**Введение.** Подростковый возраст является критическим периодом в онтогенезе. Сложное и гетерохронное созревание различных структур головного мозга под действием ряда биологически активных веществ, таких как нейромедиаторы и гормоны, определяет пик рискованного поведения, что выражается в увеличении риска употребления подростками психоактивных веществ. В то же время вариативность поведения и степени риска употребления этих веществ в подростковом возрасте строго индивидуальна и зависит от генетических факторов. В этой связи становится актуальным анализ накопленного опыта исследований по изучению взаимосвязи нейробиологии и генетики в аспекте реализации психических поведенческих факторов риска.

Проведён анализ научной литературы за период с 2009 по 2021 г. в наукометрических базах WoS, Scopus, PubMed, Google Scholar, РИНЦ. Для систематического обзора отобрано 59 научных статей. В современных молекулярно-генетических исследованиях нередко обнаруживаются связи между конкретным геном и широким спектром психических функций мозга, относящихся к различным уровням индивидуальности. Это объясняется тем, что существенная часть генов экспрессируется в большинстве структур мозга и может включаться в различные нейронные системы, обеспечивающие психическую деятельность. Установлено, что ряд полиморфизмов генов определяют нейробиологию созревания основных структур головного мозга, что косвенно определяет поведенческие риски и риски употребления психоактивных веществ в подростковом возрасте.

**Заключение.** Отдельные генетические полиморфизмы оказывают влияние на многомерное и гетерогенное поведение и черты характера, в основе которых лежат нейробиологические процессы. Данные о влиянии полиморфизма генов на функцию мозга определяют высокую актуальность и перспективность исследований в данной области.

**Ключевые слова:** подростки; генетический полиморфизм; генетика визуализации; нейробиология; психоактивные вещества

**Для цитирования:** Булычева Е.В. Нейробиологические основы формирования поведения и употребления подростками психоактивных веществ (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2022; 101(4): 449–452. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4-449-452>

**Для корреспонденции:** Булычева Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической медицины ОрГМУ, 460000, Оренбург. E-mail: e-sosnina@mail.ru

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 02.11.2021 / Принята к печати: 12.04.2022 / Опубликована: 30.04.2022

Ekaterina V. Bulycheva

## Neurobiological foundations of the formation of behavior and use of psychoactive substances among adolescents (literature review)

Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation

**Introduction.** Adolescence is a critical period over ontogenesis. The complex and heterochronous maturation of various brain structures under the influence of several biologically active substances such as neurotransmitters and hormones, determines the peak of the implementation of risky behavior, including those that promote the gain in the risk of psychoactive substances used by adolescents. At the same time, the variability of behaviour and the degree of risk of use in adolescence is strictly individual and depends on genetic factors. In this regard, the accumulated experience of research on the study of the relationship between neurobiology and genetics in the aspect of the implementation of mental behavioral risk factors becomes relevant.

The analysis of scientific literature for the period from 2009 to 2021 in the scientometric databases WoS, Scopus, PubMed, Google Scholar, RSCI was carried out. 59 scientific reports were selected for a systematic review. Modern molecular genetic studies often reveal connections between a specific gene and a wide range of mental brain functions related to different levels of individuality. In the scientific literature, this is explained by the fact that a significant part of the genes is expressed in most brain structures and can be included in various neural systems that provide mental activity. Many gene polymorphisms are established to determine the neurobiology of maturation of the main structures of the brain, which indirectly determines the behavioral risks and risks of substance use over adolescence.

**Conclusion.** Individual genetic polymorphisms affect multidimensional and heterogeneous behavior and character traits, based on neurobiological processes. The study of the effect of gene polymorphism on brain function is highly relevant and promising for research in this area.

**Keywords:** adolescents; genetic polymorphism; visualization genetics; neurobiology; psychoactive substances

**For citation:** Bulycheva E.V. Neurobiological foundations of the formation of behavior and use of psychoactive substances among adolescents (review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(4): 449–452. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4-449-452> (In Russian)

**For correspondence:** Ekaterina V. Bulycheva, MD, PhD, assistant professor of preventative medicine department. Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russian Federation. E-mail: e-sosnina@mail.ru

**Information about the author:** Bulycheva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8215-8674>

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: November 11, 2021 / Accepted: April 12, 2022 / Published: April 30, 2022

Подростковый возраст является переходным критическим периодом развития, характеризующимся многочисленными нейробиологическими изменениями, существенно влияющими на поведение подростков [1–3]. В свою очередь рост и развитие основных структур головного мозга в этот период имеют динамичную природу генетических влияний [4]. Гены кодируют функции белков, необходимых для реализации нервных процессов, и в том числе косвенно определяют различные траектории поведения в подростковом возрасте [5]. В этой связи изучение генотипа с показателями функции мозга, поведенческой фенотипизацией развития может дать основу для понимания психических процессов в критические периоды онтогенеза, когда возникают биологически опосредованные индивидуальные различия в сложном поведении, особенно в подростковом возрасте [6].

**Цель исследования** — провести анализ опубликованных в научной литературе данных в области генетики визуализации и нейробиологических основ формирования поведения подростков и употребления ими психоактивных веществ. Обзор подготовлен путём отбора научных публикаций отечественных и зарубежных авторов за период с 2000 по 2021 г. по ключевым словам: психическое здоровье подростков, поведение подростков, факторы риска ухудшения психического здоровья детей и подростков, генетический полиморфизм, генетика визуализации, нейробиология. Обобщение данных, а также стратегию электронного поиска проводили согласно принципам PRISMA. Для анализа было отобрано 59 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, индексируемых в наукометрических базах WoS, Scopus и входящих в перечень, утверждённый ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Тематика статей охватывала генетические исследования психических состояний, проблемы поведения в подростковом возрасте, нейробиологические основы развития мозга и психических состояний подростков. Поиск научных статей проводили в электронных базах PubMed, Google Scholar, РИНЦ. Критерием включения статей в систематический обзор стало отражение в них вопросов оценки с помощью генетических исследований психического здоровья и поведения подростков. Объектами наблюдения являлись подростки в возрасте 14–18 лет. Критериями исключения были публикации о популяциях с более широким, чем 14–18 лет, возрастным диапазоном; психиатрические клинические популяции; отсутствие данных о генах, взаимосвязанных с поведением подростков; нестандартизированные или неполные инструменты, нерегулярно используемые в генетических и нейробиологических исследованиях поведенческих реакций подростков; исследования, опубликованные до 2009 г.

Подростковый возрастной период характеризуется активацией ключевых нейроэндокринных процессов, которые сопряжены со сложным взаимодействием ряда биологических изменений, включая значительное физическое, нейрохимическое, нейрофункциональное, физиологическое взаимодействие [1, 2, 5]. Эти биологические изменения комплексно взаимодействуют с окружающей средой и характеризуют сложный и динамичный период физического, психического, социального развития и уязвимости подростков [6, 7]. В подростковом периоде поведение рассматривается как рискованное: с потенциальными выгодными результатами, то есть основанное на стимулах, но сопряжённое с возможными высокими негативными последствиями [4]. В результате подростковый возраст становится периодом манифестации различных расстройств поведения [8–12]. Остаётся актуальным изучение вариативности подросткового поведения. Вариативность означает, что каждый подросток в данный период развития находится на своём пике поиска ощущений и новизны, но некоторые подростки склонны к высокому риску, а другие — нет. В связи с этим в последние годы область генетики объединилась с когнитивной нейробиологией для изучения нейробиологических

основ изменчивости поведения. Этот подход, известный как генетика визуализации, основан на идее о том, что функция и структура мозга могут служить промежуточными фенотипами между генами и поведением с учётом относительной близости функции мозга к генотипу [13].

Нейробиологические основы формирования особенностей подросткового поведения, сопровождающегося неоптимальным рискованным принятием решений, обусловлены особенностями системы вознаграждения и незрелостью когнитивного контроля [14–18]. Стриатум человека признан основным узлом для обработки стимулов и результирующего поведения, в частности, в способности синтезировать изменяющиеся сигналы окружающей среды и соответствующим образом обновлять поведение посредством интеграции с префронтальной корой через перекрывающиеся, но функционально разделённые пути [19], которые лежат в основе различных моделей поведения [20]. Нейробиологические модели развития подростков предполагают, что чрезмерно активная система стимулирования, управляемая полосатым телом, со всё ещё созревающей когнитивной системой, управляемой префронтальной корой, может создать функциональный дисбаланс в оптимальной поведенческой регуляции, то есть подавление потенциально полезного, но неадекватного поведения, тем самым усиливая рискованное поведение в подростковом возрасте. В свою очередь фронтостриатальные цепи, обслуживающие аффективные, когнитивные и двигательные процессы, значительно модулируются нейромедиатором дофамином, а дофаминовая система значительно трансформируется в подростковом возрасте [2, 21–23]. Несмотря на общий пик передачи сигналов дофамина и общие процессы созревания, которые происходят в подростковом возрасте, существует значительная индивидуальная изменчивость как в передаче сигналов дофамина, так и в поведении, на которое влияет дофамин, что, вероятно, обусловлено сочетанием генетических и экологических факторов [24, 25]. Понимание природы этих индивидуальных различий может иметь значительную прогностическую силу. Например, подростки с более высоким уровнем тонизирующего дофамина, более высокой плотностью рецепторов к дофамину и более низкими показателями дофамина, такими как низкий порог чувствительности и деградации, могут иметь поведение, модулируемое дофамином (например, поиск новых ощущений, то есть новизны), в большей степени, чем подростки со сниженной активностью и биодоступностью дофамина [26]. Наряду с дофамином особое внимание в научной литературе уделяется серотонину, который является нейромедиатором в ряде психопатологий, включая суицидальное поведение, депрессию [26, 27]. Гормоны стресса также играют ключевую роль в том, как мозг структурно адаптируется к стрессорам через эпигенетические механизмы [28]. Согласно одной из гипотез, экспрессия генов, опосредованных глюкокортикоидными рецепторами, может играть определённую роль в том, как воздействие употребления психоактивных веществ может изменять траектории развития мозга [29].

Изучение влияния генетических полиморфизмов на функцию мозга, которое в научной литературе обозначается термином «генетика визуализации», уже дало значительное представление о влиянии генов на физиологию мозга [29]. Доказана роль гена *COMT* val158met в когнитивной функции мозга [30–37]; гена *DRD4*, гена дофаминового рецептора в развитии расстройств поведения [38–40]; генов, кодирующих серотонин и его метаболизм, 5-HTTLPR s/L в *SLC6A4*; uVNTR в *MAOA* [40]; генных вариантов, связанных с изменёнными лиганд-связывающими свойствами (*gly22ser* и *ile28val* в *HTR1A*; *phe124cys*, *C129T* и *G861C* в *HTR1B*; *thr68met* и *met453ile* в *SLC18A2*); полиморфизмов *A779C*, *A218C*, *A6526G* и *G5806T* (TPH), 5-HTTLPR s/L (*SLC6A4*), *C1019G* (*HTR1A*), *rs1451371*, *rs1470750*, *rs998850* (*DDC*) и uVNTR (*MAOA*) и особенностями переживания стрессовых ситуаций [41–43];

полиморфизмов гена MAOA с враждебными стратегиями и агрессивным поведением [44], личностными чертами [45] и даже с качеством жизни – субъективным ощущением собственного здоровья [46].

Важной медицинской и социальной проблемой подросткового возраста является формирование употребления психоактивных веществ на фоне рискованного поведения. Понимание биологических механизмов, лежащих в основе прогрессирования употребления психоактивных веществ (от инициации до расстройств), имеет ключевое значение для разработки конкретных «этиологических» мероприятий по профилактике и коррекции в этой сфере, поскольку расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, имеют биологическую основу [47]. Доказано, что фенотипы употребления психоактивных веществ наследуются [48–53]. Исследования геномных ассоциаций и исследования генов-кандидатов показали, что даже незначительные эффекты от многих генов связаны с различными фенотипами употребления психоактивных веществ [54–56]. На фоне доказанной роли неспецифического влияния генетических факторов в употреблении психоактивных веществ подростками также интересны исследования, посвящённые изучению развития мозга во взаимосвязи с употреблением подростками психоактивных веществ [57–59]. Так, ранее выявленные нейронные особенности, связанные с увеличением употребления психоактивных веществ в подростковом возрасте, включая ухудшение нейробиологического функционирования в тестах на торможение и рабочую память, уменьшение объёма серого и белого вещества, изменения целостности белого вещества и изменение активации мозга во время торможения, рабочей памяти, вознаграждения и состояния покоя. После начала употребления психо-

активных веществ у подростков регистрируется ухудшение когнитивных функций по тестам вербальной памяти, зрительно-пространственного функционирования, психомоторной скорости, рабочей памяти, внимания, когнитивного контроля и общего уровня интеллекта. Употребление алкоголя в подростковом возрасте связано с ускоренным уменьшением объёма серого и белого вещества, а также с повышенной активацией мозга во время задач торможения и рабочей памяти по сравнению с подростками, не употребляющими психоактивные вещества [59].

## Заключение

Поведение подростков, как и практически все другие поведенческие реакции, которые были исследованы до настоящего времени, свидетельствуют о значительном генетическом влиянии. Однако генетическое влияние на поведение подростков представляется особенно динамичным, что, возможно, отражает характер этого периода развития. Генетическая основа сложных поведенческих черт, вероятно, является результатом аллельной вариации многих генов и их полиморфизмов и их взаимодействия друг с другом и окружающей средой. Большинство исследований в области генетики визуализации было сосредоточено на ассоциациях между функцией мозга и одним или несколькими генами или полиморфизмами. Поскольку отдельные генетические полиморфизмы оказывают влияние на многомерное и гетерогенное поведение и черты характера, изучение влияния общих вариантов на функцию мозга требует максимальной чувствительности и надёжности полученных показателей, а также определяет высокую актуальность и перспективность исследований в данной области.

## Литература

(п.п. 1–24, 26–36, 38–43, 47–59 см. References)

25. Вавилова Е.А., Солодкая Е.В., Логинов И.П. Роль полиморфизмов генов серотонинэргической системы в патогенезе депрессий и суицидального поведения (аналитический обзор). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020; (4): 78–84. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-78-84>
37. Ковш Е.М., Ермаков П.Н., Воробьева Е.В. Ассоциация полиморфного маркера Val158met гена COMT с уровнем агрессивности и стратегиями поведения в конфликте у девушек 18–24 лет. *Северо-Кавказский психологический вестник*. 2015; 13(3): 15–21.
44. Крючкова А.С., Ермакова П.Н., Абакумова И.В. Анализ ассоциаций полиморфизма гена MAOA с агрессивными и враждебными стратегиями в поведении у подростков и молодых людей. *Российский физиологический журнал*. 2016; 13(1): 115–24.
45. Егорова М.С., Черткова Ю.Д. Полиморфизм гена моноаминоксидазы (MAOA) и вариативность психологических черт. *Психологические исследования: электронный научный журнал*. 2011; (6): 14. <https://doi.org/10.54359/ps.v4i20.807>
46. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., Момот А.П. Гендерные особенности качества жизни подростков – носителей генов фолатного цикла. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2013; (3): 38–43.

## References

1. Dick D.M., Adkins A.E., Kuo S.I. Genetic influences on adolescent behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 70: 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.007>
2. Spear L.P., Silveri M.M. Special issue on the adolescent brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 70: 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.004>
3. Mills K.L., Goddings A.L., Herting M.M., Meuwese R., Blakemore S.J., Crone E.A., et al. Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage*. 2016; 141: 273–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.044>
4. Padmanabhan A., Luna B. Developmental imaging genetics: linking dopamine function to adolescent behavior. *Brain Cogn.* 2014; 89: 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.09.011>
5. Dick D.M., Aliev F., Krueger R.F., Edwards A., Agrawal A., Lynskey M., et al. Genome-wide association study of conduct disorder symptomatology. *Mol. Psychiatry*. 2011; 16: 800–8. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.73>
6. Zheng Y., Brendgen M., Dionne G., Boivin M., Vitaro F. Genetic and environmental influences on developmental trajectories of adolescent alcohol use. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2019; 28(9): 1203–12. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01284-x>
7. Blakemore S.J., Mills K.L. Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annu. Rev. Psychol.* 2014; 65: 187–207. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202>
8. Koelch M.G., Döpfner M., Freitag C.M., Dulz B., Rösler M. Störung des Sozialverhaltens und Antisoziale Persönlichkeitsstörung – Herausforderungen in der Transition vom Jugend – zum Erwachsenenalter. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2019; 87(11): 634–7. <https://doi.org/10.1055/a-0984-5929> (in German)
9. Fairchild G., Passamonti L., Hurford G., Hagan C.C., von dem Hagen E.A., van Goozen S.H., et al. Brain structure abnormalities in early-onset and adolescent-onset conduct disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2011; 168(6): 624–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081184>
10. Rogers J.C., De Brito S.A. Cortical and subcortical gray matter volume in youths with conduct problems: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(1): 64–72. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2423>
11. Dalwani M.S., McMahon M.A., Mikulich-Gilbertson S.K., Young S.E., Regner M.F., Raymond K.M., et al. Female adolescents with severe substance and conduct problems have substantially less brain gray matter volume. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126368>
12. Kerekes N., Zouini B., Karlsson E., Cederholm E., Lichtenstein P., Anckarsäter H., et al. Conduct disorder and somatic health in children: a nationwide genetically sensitive study. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1): 595. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03003-2>
13. Wang S., Qian Y., Wei K., Kong W. Identifying biomarkers of Alzheimer's Disease via a Novel structured sparse canonical correlation analysis approach. *J. Mol. Neurosci.* 2021; 72(2): 323–35. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01915-6>
14. Liu Y.H., Zhu J., Constantinidis C., Zhou X. Emergence of prefrontal neuron maturation properties by training recurrent neural networks in cognitive tasks. *iScience*. 2021; 24(10): 103178. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103178>
15. Bendersky C.J., Milian A.A., Andrus M.D., De La Torre U., Walker D.M. Long-term impacts of post-weaning social isolation on nucleus accumbens function. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 745406. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.745406>
16. Loheide-Niesmann L., Vrijkkotte T.G.M., De Rooij S.R., Wiers R.W., Huizink A. Associations between autonomic nervous system activity and risk-taking and internalizing behavior in young adolescents. *Psychophysiology*. 2021; 58(9): e13882. <https://doi.org/10.1111/psyp.13882>

17. Ernst M. The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain. Cogn.* 2014; 89: 104–11. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.006>
18. Piray P., Toni I., Cools R. Human choice strategy varies with anatomical projections from ventromedial prefrontal cortex to medial striatum. *J. Neurosci.* 2016; 36(10): 2857–67. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2033-15.2016>
19. Gopinath K., Ringe W., Goyal A., Carter K., Dinse H.R., Haley R., et al. Striatal functional connectivity networks are modulated by fMRI resting state conditions. *Neuroimage.* 2011; 54(1): 380–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.021>
20. Tang W., Jbabdi S., Zhu Z., Cottaar M., Grisot G., Lehman J.F., et al. A connective hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control. *Elife.* 2019; 8: e43761. <https://doi.org/10.7554/eLife.43761>
21. Gladwin T.E., Figner B., Crone E.A., Wiers R.W. Addiction, adolescence, and the integration of control and motivation. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2011; 1(4): 364–76. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.06.008>
22. Hammond C.J., Allick A., Rahman N., Nanavati J. Structural and functional neural targets of addiction treatment in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2019; 29(7): 498–507. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0007>
23. Owens M.M., Syan S.K., Amlung M., Beach S.R.H., Sweet L.H., MacKillop J. Functional and structural neuroimaging studies of delayed reward discounting in addiction: A systematic review. *Psychol. Bull.* 2019; 145(2): 141–64. <https://doi.org/10.1037/bul0000181>
24. Smith C.T., Dang L.C., Buckholtz J.W., Tetreault A.M., Cowan R.L., Kessler R.M., et al. The impact of common dopamine D2 receptor gene polymorphisms on D2/3 receptor availability: C957T as a key determinant in putamen and ventral striatum. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7(4): e1091. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.45>
25. Vavilova E.A., Solodkaya E.V., Loginov I.P. The role of polymorphisms of the serotonergic genes in the pathogenesis of depression and suicidal behavior (analytical review). *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2020; (4): 78–84. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-4-78-84> (in Russian)
26. Sadowski M., Dennis B., Clayden R.C., Elsheikh W., Rangarajan S., Dejesus J., et al. The role of the serotonergic system in suicidal behavior. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; 9: 1699–716. <https://doi.org/10.2147/ndt.s50300>
27. Ryan E.P., Oquendo M.A. Suicide risk assessment and prevention: challenges and opportunities. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.)*. 2020; 18(2): 88–99. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200011>
28. McEwen B.S., Gray J.D., Nasca C. Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiol. Stress.* 2015; 1: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.09.001>
29. Marceau K., Abel E.A. Mechanisms of cortisol – Substance use development associations: Hypothesis generation through gene enrichment analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 92: 128–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.020>
30. Dauvilliers Y., Tafti M., Landolt H.P. Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep Med. Rev.* 2015; 22: 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.10.006>
31. Schacht J.P. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16(5): 430–8. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.43>
32. Richter A., de Boer L., Guitart-Masip M., Behnisch G., Seidenbecher C.I., Schott B.H. Motivational learning biases are differentially modulated by genetic determinants of striatal and prefrontal dopamine function. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2021; 128(11): 1705–20. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02382-4>
33. Leukel C., Schumann D., Kalisch R., Sommer T., Bunzeck N. Dopamine related genes differentially affect declarative long-term memory in healthy humans. *Front. Behav. Neurosci.* 2020; 14: 539725. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.539725>
34. Xiao X., Zhang C.Y., Zhang Z., Hu Z., Li M., Li T. Revisiting tandem repeats in psychiatric disorders from perspectives of genetics, physiology, and brain evolution. *Mol. Psychiatry.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01329-1>
35. Wahlstrom D., Collins P., White T., Luciana M. Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: behavioral implications and issues in assessment. *Brain Cogn.* 2010; 72(1): 146–59. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.013>
36. Wahlstrom D., White T., Luciana M. Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34(5): 631–48. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.007>
37. Kovsh E.M., Ermakova P.N., Vorob'eva E.V. The association of the polymorphic marker VAL158MET of gene COMT with the level of aggressiveness and strategies of behavior in conflict among girls 18–24 years old. *Severo-Kavkazskiy psikhologicheskii vestnik.* 2015; 13(3): 15–21. (in Russian)
38. Chen S., Qian A., Tao J., Zhou R., Fu C., Yang C., et al. Different effects of the DRD4 genotype on intrinsic brain network connectivity strength in drug-naïve children with ADHD and healthy controls. *Brain Imaging Behav.* 2021; 16(1): 464–75. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00521-9>
39. Dick D.M., Adkins A.E., Kuo S.I. Genetic influences on adolescent behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 70: 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.007>
40. Mota N.R., Bau C.H., Banaschewski T., Buitelaar J., Ebstein R., Franke B., et al. Association between DRD2/DRD4 interaction and conduct disorder: A potential developmental pathway to alcohol dependence. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2013; 162B: 546–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32179>
41. González-Castro T.B., Tovilla-Zárate C.A., Juárez-Rojop I., Pool García S., Genis A., Nicolini H., et al. Association of 5HT1A gene variants with suicidal behavior: case-control study and updated meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(11): 1665–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.04.011>
42. Cybulska A.M., Szkup M., Schneider-Matyka D., Skonieczna-Żydecka K., Kaczmarczyk M., Jurczak A., et al. Depressive symptoms among middle-aged women—understanding the cause. *Brain Sci.* 2020; 11(1): 26. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010026>
43. Im S., Jeong J., Jin G., Yeom J., Jekal J., Lee S.I., et al. MAOA variants differ in oscillatory EEG & ECG activities in response to aggression-inducing stimuli. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 2680. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39103-7>
44. Kryuchkova A.S., Ermakova P.N., Abakumova I.V. The analysis of the association of the maoa gene polymorphism with aggressive and hostile behaviour strategies in adolescents and young people. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal.* 2016; 13(1): 115–24. (in Russian)
45. Egorova M.S., Chertkova Yu.D. MAOA polymorphism and variation in psychological traits. *Psikhologicheskie issledovaniya: elektronnnyy nauchnyy zhurnal.* 2011; (6): 14. <https://doi.org/10.54359/ps.v4i20.807>
46. Strozenko L.A., Gordeev V.V., Lobanov Yu.F., Momot A.P. Gender characteristics of quality of life of adolescents – folate carrier gene cycle. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2013; (3): 38–43. (in Russian)
47. Marceau K., Abel E.A. Mechanisms of cortisol – substance use development associations: Hypothesis generation through gene enrichment analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 92: 128–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.020>
48. Elton A., Garbutt J.C., Boettiger C.A. Risk and resilience for alcohol use disorder revealed in brain functional connectivity. *Neuroimage. Clin.* 2021; 32: 102801. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102801>
49. Wang K., Duan Y., Duan W., Yu Y., Zheng N., Hu J., et al. Bibliometric insights in genetic factors of substance-related disorders: intellectual developments, turning points, and emerging trends. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 620489. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.620489>
50. Patterson A., Vu M., Haardörfer R., Windle M., Berg C.J. Motives for alcohol and marijuana use as predictors of use and problem use among young adult college students. *J. Drug. Issues.* 2020; 50(4): 359–77. <https://doi.org/10.1177/0022042620917101>
51. Kendler K.S., Maes H.H., Sundquist K., Ohlsson H., Sundquist J. Genetic and family and community environmental effects on drug abuse in adolescence: a Swedish national twin and sibling study. *Am. J. Psychiatry.* 2014; 171: 209–17. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12011300>
52. Grant J.D., Lynskey M.T., Madden P.A., Nelson E.C., Few L.R., Bucholz K.K., et al. The role of conduct disorder in the relationship between alcohol, nicotine and cannabis use disorders. *Psychol. Med.* 2015; 45(16): 3505–15. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001518>
53. Kojam A.S., Hijam A.C., Singh A.S., Jaiswal P., Mukhopadhyay K., Rajamma U., et al. Association of dopamine transporter gene with heroin dependence in an Indian subpopulation from Manipur. *J. Mol. Neurosci.* 2021; 71(1): 122–36. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01633-5>
54. Kalsi G., Euesden J., Coleman J.R., Ducci F., Aliev F., Newhouse S.J., et al. Genome-Wide Association of Heroin Dependence in Han Chinese. *PLoS One.* 2016; 11: e0167388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167388>
55. Sherva R., Wang Q., Kranzler H., Zhao H., Koesterer R., Herman A., et al. Genome-wide association study of cannabis dependence severity, novel risk variants, and shared genetic risks. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73: 472–80. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0036>
56. Wetherill L., Agrawal A., Kapoor M., Bertelsen S., Bierut L.J., Brooks A., et al. Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample. *Addiction Biol.* 2015; 20: 617–27. <https://doi.org/10.1111/adb.12153>
57. Meyers J.L., Salvatore J.E., Vuoksimaa E., Korhonen T., Pulkkinen L., Rose R.J., et al. Genetic influences on alcohol use behaviors have diverging developmental trajectories: A prospective study among male and female twins. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014; 38: 2869–77. <https://doi.org/10.1111/acer.12560>
58. Vrieze S.I., Hicks B.M., Iacono W.G., McGue M. Decline in genetic influence on the co-occurrence of alcohol, marijuana, and nicotine dependence symptoms from age 14 to 29. *Am. J. Psychiatry.* 2012; 169: 1073–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11081268>
59. Squeglia L.M., Gray K.M. Alcohol and drug use and the developing brain. *Curr. Psychiatry. Rep.* 2016; 18(5): 46. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0689-y>