

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА *MAOA* (rs1137070) И ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТЬ У ПОДРОСТКОВ

© 2023 г. К. В. Копылова¹, И. В. Марченко¹, М. В. Шубина¹, Н. Н. Горбачева¹,
И. А. Новицкий¹, М. В. Смольникова¹, *

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Федеральный исследовательский центр
“Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”, Красноярск, 660022 Россия

*e-mail: smarinv@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.04.2023 г.

После доработки 25.05.2023 г.

Принята к публикации 30.05.2023 г.

Моноаминоксидаза А (*MAOA*) катализирует распад норадреналина, дофамина и серотонина — нейромедиаторов, участвующих в патогенезе ряда патологических зависимостей, к которым относят и интернет-зависимость (ИЗ). Ген *MAOA* активно исследуется в аспекте генетической предрасположенности в развитии агрессивного поведения, участвующего в формировании зависимости от интернета. В исследование были включены 602 подростка Ангаро-Енисейского макрорегиона (русские $n = 329$, тувинцы $n = 158$, хакасы $n = 158$) в возрастном диапазоне от 9 до 18 лет (средний возраст 14.6 лет, SD 1.7). Тип ИЗ оценивали по шкале Чена (Chen Internet Addiction Scale, CIAS), полиморфизм детектировали с помощью ПЦР-РВ. Выявлено, что частота генотипа *TT* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA*, ассоциированного с низкой активностью фермента *MAOA* и агрессивным поведением на фоне интернет-зависимости, значительно выше у тувинских подростков по сравнению с русскими (31.1 против 21.2%, $p = 0.020$). Патологическая интернет-зависимость (более 65 баллов по шкале Чена) чаще наблюдается среди хакасов по сравнению с русскими подростками (26.4 против 15.5%, $p = 0.028$). Таким образом, наличие аллельного варианта *T* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* является потенциальным маркером склонности к формированию зависимого и агрессивного поведения, а тувинцы и хакасы более подвержены к развитию патологических зависимостей, чем русские подростки.

Ключевые слова: моноаминоксидаза, *MAOA*, полиморфизм, интернет-зависимость, подростки, популяции.

DOI: 10.31857/S0016675823100065, **EDN:** UCM SOE

Интернет-зависимость: термины, история изучения, классификация паттернов зависимого поведения, методы диагностики, эпидемиология

Термин “интернет-зависимость” (ИЗ) означает поведение, побуждающее к чрезмерному использованию гаджетов и доступа в интернет [1, 2]. Данный термин имеет множество синонимов, которые используются как взаимозаменяемые: патологическое использование интернета, интернет-зависимость, компульсивное использование интернета, расстройство интернет-зависимости, интернет-аддикция, проблемное использование интернета.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что несмотря на разные объекты или вещества для получения удовольствия, опосредованные ими патологические зависимости имеют схожие черты. Зависимости, не связанные с употреблением химических веществ, в общем виде представляют собой феномен поведенческого пристрастия. Для лю-

бой зависимости характерны необходимость в наращивании дозы (в случае ИЗ происходит постепенное увеличение времени, проведенного в интернете), модификация образа жизни (у зависимых от интернета виртуальная сеть начинает играть главную роль в повседневной жизни, заменяя собой реальную жизнь), а также синдром отмены (при отсутствии или невозможности доступа в интернет наблюдается ухудшение эмоционального и даже физического состояния) [3].

В 1998 г. К. Янг провела крупное исследование ИЗ среди взрослых пользователей интернета [4], в котором было собрано около 600 людей, страдающих от последствий чрезмерного присутствия интернета в своей повседневной жизни и отсутствия контроля над использованием интернета. Опираясь на практические данные, Янг с соавт. рассматривают ИЗ в качестве обобщающего термина для описания широкого спектра моделей поведения, которые можно классифицировать на пять подтипов:

киберсексуальная зависимость (компульсивное использование сайтов для взрослых); зависимость от киберотношений (чрезмерная вовлеченность в онлайн-отношения и нежелание взаимодействовать с людьми вне глобальной сети); сетевые компульсии (навязчивое желание игры в азартные онлайн-игры, совершать интернет-покупки); информационная перегрузка (избыточный веб-серфинг или постоянный поиск в различных поисковиках) и чрезмерное увлечение компьютерными играми офлайн [5].

До сих пор нет согласованного мнения о конкретных диагностических критериях ИЗ, в связи с чем данное поведенческое расстройство пока не внесено в международные классификации болезней (МКБ-10, DSM-IV). К. Янг был разработан опросник (Internet addiction test, IAT) на основании представлений и тестовых методик диагностики алкоголизма и патологической склонности к азартным играм (online gambling disorder) [4]. Помимо опросника Янг на данный момент для диагностики ИЗ у подростков широко применяется опросник Чена, который позволяет оценить симптомы, являющиеся характерными для ИЗ — толерантность, синдром отмены, компульсивность, дисциплинированность и сила воли, а также наличие внутриличностных проблем [6]. Распространенность ИЗ зависит от этнической принадлежности и методов диагностики: в Европе у подростков она составляет 5–10%, тогда как в Азии (Китае, Южной Корее, Японии) распространенность ИЗ среди подростков значительно выше и достигает 25–30% [7].

Причинами развития зависимостей разного характера являются поведенческие расстройства, связанные с особенностями функционирования нервной системы. Внутри нейронов информация передается в форме электрического потенциала, а между нервными клетками в виде химических веществ — медиаторов. Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры) являются биологически активными веществами, увеличение или уменьшение концентрации которых напрямую влияет на скорость передачи сигнала. При развитии патологических зависимостей происходит выброс множества нейромедиаторов, в том числе дофамина, эндорфина и других гормонов “удовольствия” или “счастья”.

Моноаминоксидаза: ген MAOA, полиморфные варианты, ассоциация с заболеваниями

Моноаминоксидаза (MAO) — фермент, катализирующий реакцию окислительного дезаминирования таких нейромедиаторов, как норадреналин, дофамин и серотонин с образованием перекиси водорода [8, 9]. Данный фермент имеет две изоформы — MAOA, который обладает более высоким сродством к серотонину, норадреналину и дофамину и MAOB, окисляющий фенилэтил-

амин, бензиламин и метаболизированный дофамин [10]. Изоферменты А и В, на 70% сходные по составу аминокислот, кодируются разными генами (MAOA и MAOB соответственно), которые имеют одинаковую экзон-интронную структуру и локализуются на X-хромосоме внешней мембраны митохондрий, что говорит об их общем происхождении [11].

Ввиду функциональной активности моноаминоксидазы, уровень этого фермента может оказывать влияние на настроение и поведение. Так, низкий по сравнению с нормальным уровень MAOA ассоциирован с повышенным риском развития депрессии и импульсивного поведения ввиду накопления в головном мозге нейромедиаторов серотонина и дофамина [12]. Люди с высоким уровнем MAOA менее склонны к развитию некоторых психических расстройств [13]. Способность моноаминоксидазы катализировать деградацию нейротрансмиттеров мозга позволяет использовать препараты на основе ингибиторов данного фермента для терапевтического лечения пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) и депрессией [10].

Ген MAOA, также известный как “ген воина” — один из наиболее исследуемых в аспекте изучения генетической предрасположенности развития агрессивного поведения. Описано несколько “функциональных” полиморфизмов в гене MAOA, ассоциированных с уровнем экспрессии и активностью фермента. Например, 5'-вариабельное число tandemных повторов MAOA (VNTR) — последовательность ДНК из 30 пар оснований с 2, 3, 3.5, 4 или 5 повторами отрезка ДНК в промоторной области MAOA. Аллельный вариант MAOA-L (2, 3, 3.5 или 5 повторов), обуславливающий низкую активность моноаминоксидазы, связан с повышенным уровнем агрессивности [14] и склонностью к совершению насильственных преступлений [15, 16].

В патогенезе патологических зависимостей изучается также полиморфный локус rs1137070 гена MAOA — аллельный вариант С отвечает за повышенный риск развития табачной [17] и героиновой зависимости [18], в то время как аллель Т полиморфного варианта rs1137070 гена MAOA ассоциирован с агрессивным поведением на фоне интернет-зависимости, с зависимостью от онлайн-игр, а также с психическими расстройствами (шизофренией, депрессией) и др. [19]. Носители генотипа ТТ полиморфного локуса rs1137070 гена MAOA имеют низкую активность фермента MAOA [19, 20].

Ранее показано, что сочетания полиморфных вариантов генов нейромедиаторов имеют различные типы проявления в аспекте психологических особенностей личности [21–23]. Результаты обзора литературных источников свидетельствуют,

что лишь небольшая часть публикаций посвящена описанию связи между поведением детей и подростков с полиморфными вариантами гена rs1137070 *MAOA* [24]. Кроме этого, важно учитывать, что распространенность данного полиморфизма среди популяций мира имеет особенности: по данным ресурсов Ensembl и gnomAD (The Genome Aggregation Database), отражающих в том числе результаты масштабного проекта “1000 Genomes”, частота аллельного варианта *T* полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* выше у восточных (58%) и южных азиатов (61–65%) по сравнению с европеоидами – 29% [25, 26]. Россия – многонациональная страна, в частности в Ангара-Енисейском макрорегионе проживают представители разных популяций. Ранее исследование частоты распространения полиморфизма rs1137070 гена *MAOA* в макрорегионе не проводилось. Оценка ассоциации этого полиморфизма на паттерны поведения поможет продвинуться в понимании механизмов аддикций, в том числе это касается и ИЗ.

В связи с вышеперечисленным, целью настоящей работы было изучение распространенности частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* у русских, тувинских и хакасских подростков, степень их интернет-зависимости, оцененная по шкале Чена, а также анализ связи частот генотипов rs1137070 гена *MAOA* с наличием степени ИЗ-поведения в разных этнических группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании было проведено тестирование по шкале Чена (модификация В.Л. Малыгина, 2011) [27] и генетическое тестирование 602 подростков 9–18 лет (средний возраст 14.6 лет, SD 1.7) в трех городах Центральной Сибири (Красноярск, $n = 255$; Кызыл, $n = 200$; Абакан, $n = 147$). На основании результатов тестирования подростки были разделены на группы: адаптивные интернет-пользователи (АИП) (27–42 балла по шкале Чена), неадаптивные интернет-пользователи (НИП) (43–64 балла) и патологические интернет-пользователи (ПИП) (≥ 65 баллов). Популяции включенных в исследование подростков согласно анкетным данным были определены как русские ($n = 329$), тувинцы ($n = 158$) и хакасы ($n = 72$). Для 43 человек популяционная принадлежность была определена как иная или не была указана, поэтому из сравнительного анализа распределения полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* между популяциями они были исключены.

Сбор материала для исследования и тестирования проводились в 13-ти общеобразовательных школах, классы для тестирования выбирались случайным образом. Каждый испытуемый был уведомлен о добровольности и анонимности ис-

следования. От подростков или их родителей (законных представителей) получены информированные согласия. Образцы слюны для генотипирования собирали с использованием “Устройств для сбора и сохранения ДНК слюны” (Кат. № RU 49080, NorgenBiotek Corp., Canada). Геномную ДНК выделяли из образцов слюны с помощью набора “DIAtom DNA Prep” (кат. № D 1024 Изо-Ген, Россия). Варианты полиморфизма rs1137070 гена *MAOA* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием прибора “Rotor-Gene 6000” (Qiagen, Германия). Генотипирование проводили по технологии TaqMan с использованием зондов и праймеров (ДНК-синтез, Россия) и реакционной смеси (кат. № M-428, Синтол, Россия). Условия амплификации были следующими: 1 цикл – 95°C, 3 мин; 40 циклов – 95°C, 15 с, 58°C – 30 с (измерение флуоресценции), 72°C – 30 с.

Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук” (протокол № 12 от 18.12.2018 г.).

Соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга было проверено с использованием χ^2 . Сравнение частоты аллелей и генотипов между группами проводили с помощью онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/>. Статистически значимыми различия считали при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе проведен сравнительный анализ частоты распространенности генотипов и аллелей в группах подростков, проживающих в Красноярске, Кызыле и Абакане (табл. 1). Распространенность гетерозиготного генотипа *СТ* полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* статистически значимо выше в группе красноярских подростков по сравнению с подростками из Кызыла и Абакана (39.6 против 30.5 и 27.9% соответственно). Встречаемость гомозиготного генотипа *ТТ* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* значимо выше в группе подростков из Кызыла и Абакана по сравнению с подростками Красноярска (28.0 и 27.9 против 18.4% соответственно).

В городах Ангара-Енисейского региона проживает не только коренное население, но и пришлое. В связи с чем проведен анализ распространенности в группах подростков разных популяций (табл. 2). Отмечено, что в Абакане проживает больше русских, чем в Кызыле, т.е. в Тыве пришлого населения меньше. Частота гетерозиготного генотипа *СТ* полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* статистически значимо выше у русских подростков по сравнению с тувинскими подростками (35.6 против 25.9%). Встречаемость гомозиготного генотипа *ТТ* полиморфного варианта rs1137070

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* у подростков, проживающих в городах Ангара-Енисейского макрорегиона, % (*n*)

Генотипы и аллели	Красноярск, <i>n</i> = 255 (1)	Кызыл, <i>n</i> = 200 (2)	Абакан, <i>n</i> = 147 (3)	<i>p</i> между изученными группами	χ^2 , d.f. = 1
<i>CC</i>	42.0 (107)	41.5 (83)	44.2 (65)	—	—
<i>CT</i>	39.6 (101)	30.5 (61)	27.9 (41)	1, 2 = 0.045 1, 3 = 0.018	1, 2 = 4.055 1, 3 = 5.603
<i>TT</i>	18.4 (47)	28.0 (56)	27.9 (41)	1, 2 = 0.016 1, 3 = 0.028	1, 2 = 5.860 1, 3 = 4.880
<i>C</i>	61.8 (315)	56.7 (227)	58.2 (171)	—	—
<i>T</i>	38.2 (195)	43.3 (173)	41.8 (123)	—	—

Примечание. Указаны только $p < 0.05$.**Таблица 2.** Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* у подростков популяций Ангара-Енисейского макрорегиона, % (*n*)

Частоты генотипов и аллелей, %	Русские, <i>n</i> = 329 (1)	Тувинцы, <i>n</i> = 158 (2)	Хакасы, <i>n</i> = 72 (3)	<i>p</i> между изученными группами	χ^2 , d.f. = 1
<i>CC</i>	43.2 (142)	43.0 (68)	45.9 (33)	—	—
<i>CT</i>	35.6 (117)	25.9 (41)	31.9 (23)	1, 2 = 0.034	1, 2 = 4.500
<i>TT</i>	21.2 (70)	31.1 (49)	22.2 (16)	1, 2 = 0.020	1, 2 = 5.480
<i>C</i>	60.9 (401)	56.0 (177)	61.8 (89)	—	—
<i>T</i>	39.1 (257)	44.0 (139)	38.2 (55)	—	—

Примечание. Указаны только $p < 0.05$.

гена *MAOA* значимо выше в группе тувинских подростков по сравнению с русскими (31.1 против 21.2%).

На основании результатов тестирования по шкале CIAS все исследуемые подростки были разделены на группы в зависимости от количества набранных баллов (АИП, НИП и ПИП). Было проведено сравнение распространения данных ИЗ-групп в зависимости от принадлежности к определенной популяции (табл. 3). Показано, что адаптивные пользователи интернета значимо чаще встречаются среди русских подростков по сравнению с тувинцами (52.6 против 39.2%). Обращает на себя внимание, что распространенность неадаптивных пользователей интернета, статистически значимо выше среди тувинских подростков по сравнению с русскими и хакасскими подростками (42.4 против 31.9 и 23.6% соответственно). Выявленная по результатам тестирования патологическая интернет-зависимость чаще наблюдается среди хакасов по сравнению с остальными исследованными группами подростков, по сравнению с русскими различия являются статистически значимы (26.4 против 15.5%).

Следующим этапом работы был анализ распространенности разной степени интернет-зависимости у подростков популяций Ангара-Енисейского макрорегиона в зависимости от наличия того или иного генотипа полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA*. Сравнительный анализ у носителей генотипов *CC*, *CT*, *TT* полиморфизма rs1137070 гена *MAOA* проводился как внутри каждой из трех популяций в зависимости от степени ИЗ (АИП, НИП, ПИП), так и между популяциями (АИП-АИП, НИП-НИП, ПИП-ПИП) (табл. 4, рис. 1). Генотип *CC* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* у неадаптивных пользователей интернета среди тувинских подростков встречается значимо реже по сравнению с ПИП и АИП (9.7 против 12.5% ($p = 0.031$, $\chi^2 = 4.661$) и 11.5% ($p = 0.004$, $\chi^2 = 8.785$)). Наблюдается статистически значимое различие в частоте встречаемости генотипа *TT* полиморфизма rs1137070 гена *MAOA* между русскими и тувинскими подростками среди неадаптивных пользователей интернета, являющихся носителями генотипа *TT* (12.1 и 12.6%, $p = 0.036$, $\chi^2 = 2.172$).

Таблица 3. Распространенность разной степени интернет-зависимости по шкале CIAS у подростков популяций Ангаро-Енисейского макрорегиона % (*n*)

Группа ИЗ по шкале CIAS	Русские, <i>n</i> = 329 (1)	Тувинцы, <i>n</i> = 158 (2)	Хакасы, <i>n</i> = 72 (3)	<i>p</i> между изученными группами	χ^2 , d.f. = 1
АИП	52.6 (173)	39.2 (62)	50.0 (36)	1, 2 = 0.006	1, 2 = 7.611
НИП	31.9 (105)	42.4 (67)	23.6 (17)	1, 2 = 0.024 2, 3 = 0.007	1, 2 = 5.142 2, 3 = 7.536
ПИП	15.5 (51)	18.4 (29)	26.4 (19)	1, 3 = 0.028	1, 3 = 4.860

Примечание. Указаны только $p < 0.05$.

Таблица 4. Распространенность разной степени интернет-зависимости по шкале CIAS у подростков популяций Ангаро-Енисейского макрорегиона в зависимости от генотипа полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA*, % (*n*)

Генотип rs1137070 <i>MAOA</i>	Русские, <i>n</i> = 329			Тувинцы, <i>n</i> = 158			Хакасы, <i>n</i> = 72			<i>p</i> между изученными группами	χ^2 , d.f. = 1
	АИП (1)	НИП (2)	ПИП (3)	АИП (4)	НИП (5)	ПИП (6)	АИП (7)	НИП (8)	ПИП (9)		
СС	29.1 (76)	20.9 (43)	16.0 (23)	11.5 (30)	9.7 (20)	12.5 (18)	7.3 (19)	2.9 (6)	5.6 (8)	4, 5 = 0.031 5, 6 = 0.004	4, 5 = 4.661 5, 6 = 8.785
СТ	35.3 (61)	18.0 (37)	13.2 (19)	24.2 (15)	10.2 (21)	3.5 (5)	27.8 (10)	3.4 (7)	4.2 (6)	—	—
ТТ	20.8 (36)	12.1 (25)	6.3 (9)	27.4 (17)	12.6 (26)	4.2 (6)	19.4 (7)	1.9 (4)	3.5 (5)	2, 5 = 0.036	2, 5 = 2.172

Примечание. Указаны только $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интернет-зависимость является мультифакторальным расстройством поведения и может объясняться взаимодействием генетически опосредованного функционирования нейромедиаторной системы, в основном серотонинергической и дофаминергической, с факторами окружающей среды, куда входят в том числе социальное окружение и бытовые особенности. За счет катализирования реакции окислительного дезаминирования нейромедиаторов *MAOA* регулирует уровень возбуждения нейронов в головном мозге. Генетически детерминированные повышенные или пониженные уровни данного фермента могут оказывать влияние на поведение человека. По данным исследователей, полиморфные варианты rs1137070 гена *MAOA* ассоциированы с изменением настроения, имеют гендерные отличия и зависят от факторов окружающей среды [13].

По результатам настоящей работы показано, что у подростков, проживающих в городах Абакан и Кызыл распространенность генотипа *ТТ* полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* значимо выше, чем у красноярцев. Ранее указывалось на ассоциацию аллельного варианта *Т* и генотипа *ТТ* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA* с низкой активностью *MAOA*, тогда как аллель *С* обуславливает повышенную экспрессию ге-

на [28]. В городах Ангаро-Енисейского макрорегиона проживает как коренное, так и пришлое население. В ходе анализа показано, что в Хакасии пришлого населения больше, чем в Тыве. Генотип *ТТ* полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* значимо чаще встречается у тувинских подростков по сравнению с русскими. Важно отметить, что повышенная частота встречаемости генотипа *ТТ* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA*, ассоциированного с импульсивным поведением, наблюдается в азиатских популяциях мира [25], а хакасы и тувинцы относятся к тюркоязычным народам, ядро формирования которых исторически происходило на территории Монголии и Южной Сибири.

В результате проведенного тестирования по шкале Чена, которая показывает степень зависимости от интернета, нами выявлено, что среди хакасских и тувинских подростков более распространены неадаптивные и патологические пользователи интернета. Таким образом, по данным этого и других исследований, представители азиатских популяций, к которым имеют отношение популяции тувинцев и хакасов, более подвержены развитию патологических зависимостей, чем другие популяции [29–31].

В результате сравнительного анализа носителей генотипов *СС*, *СТ*, *ТТ* полиморфного вариан-

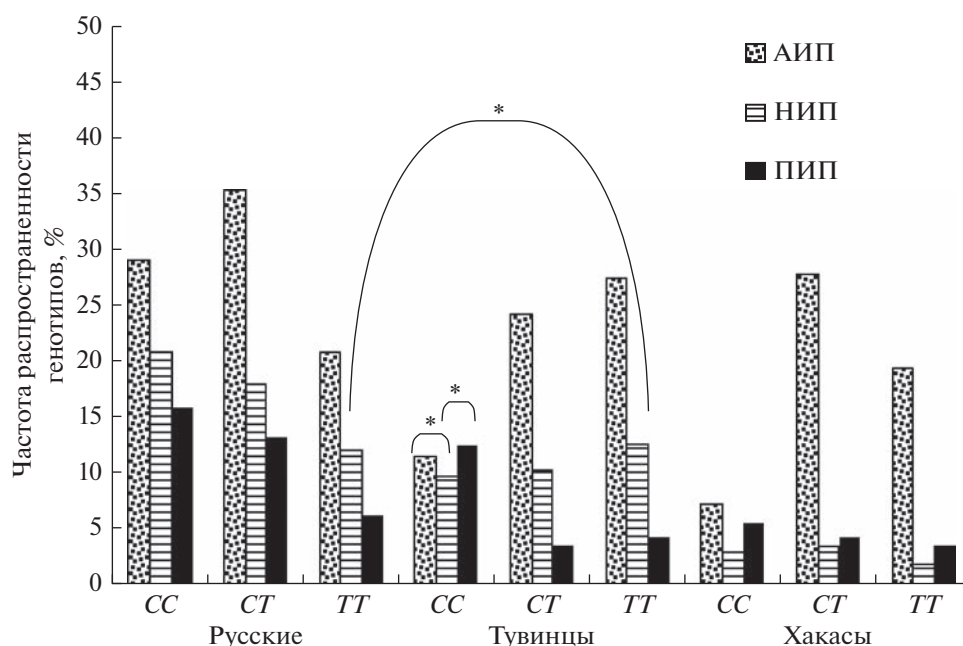


Рис. 1. Распространенность разной степени интернет-зависимости по шкале CIAS у подростков популяций Ангаро-Енисейского макрорегиона в зависимости от генотипа полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA*, %; * — значения $p < 0.05$.

та rs1137070 гена *MAOA* как внутри каждой из трех популяций Ангаро-Енисейского макрорегиона в зависимости от степени ИЗ, так и между популяциями, выявлено, что среди тувинских подростков генотип *CC* полиморфного локуса rs1137070 гена *MAOA* у неадаптивных пользователей интернета встречается реже по сравнению с адаптивными пользователями и подростками, имеющими патологическую ИЗ. Обращает на себя внимание, что частота генотипов *CT* и *TT* полиморфного варианта rs1137070 гена *MAOA*, которые имеют хотя бы один “патологический” аллельный вариант *T* (ассоциированный с агрессией и игровой зависимостью [19, 20]), у русских и тувинских подростков выше как у адаптивных, так и у неадаптивных интернет-пользователей. Такая тенденция в распределении частот потенциально обусловлена этническими особенностями и требует дальнейшего изучения при увеличении выборок. Кроме того, существует вероятность, что к 18 годам патологическая интернет-зависимость еще не проявилась фенотипически, однако влияние сопутствующих факторов окружающей среды в целом может этому способствовать, в связи с чем требуется проведение профилактических мероприятий начиная с младшего школьного возраста, чтобы этому препятствовать.

Необходимо отметить, что настоящая работа является пилотной в изучении полиморфизма гена моноаминоксидазы А (rs1137070 *MAOA*) в популяциях Ангаро-Енисейского макрорегиона. Полученные нами тенденции в распространенности

генотипов этого гена, имеющих “патологический” аллель *T*, интересны как для популяционной генетики, так и для формирования потенциального контента генетических маркеров развития патологических зависимостей.

В не очень отдаленном будущем результаты данного и подобных исследований позволят выйти на поиск новых терапевтических мишеней и путей ранней профилактики патологических зависимостей с оценкой степени генетического риска их развития. Критически важно, чтобы профилактические вмешательства со стороны здравоохранения, образования и семейного института проводились на ранних стадиях ИЗ, еще до наступления аддикций.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mboya I.B., Leyaro B.J., Kongo A. et al. Internet addiction and associated factors among medical and allied

- health sciences students in northern Tanzania: A cross-sectional study // *BMC Psychol.* 2020. V. 8. № 73. <https://doi.org/10.1186/s40359-020-00439-9>
2. Casale S., Fioravanti G. Internet addiction: Theoretical models, assessment and intervention // *OUP.* 2023. V. 1. P. 351–360. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818872-9.00143-6>
 3. Paik A., Oh D., Kim D. A case of withdrawal psychosis from internet addiction disorder // *Psychiatry Investigation.* 2014. V. 2. № 11. P. 207–209. <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.2.207>
 4. Young K.S. Psychology of computer use: XL. Addictive use of the Internet: A case that breaks the stereotype // *Psychol. Rep.* 1996. V. 79. P. 899–902. <https://doi.org/10.2466/pr0.1996.79.3.899>
 5. Young K.S. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder // *Cyberpsychol. Behav.* 1998. V. 1. P. 237–244. <https://doi.org/10.1089/cpb.1998.1.237>
 6. Mak K.-K., Lai C.-M., Ko C.-H. et al. Psychometric properties of the revised chen internet addiction scale (CIAS-R) in Chinese adolescents // *J. Abnorm. Child Psychol.* 2014. V. 42. P. 1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s10802-014-9851-3>
 7. Chia D.X.Y., Ng C.W.L., Kandasami G. et al. Prevalence of internet addiction and gaming disorders in southeast Asia: A meta-analysis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. V. 17. P. 2582. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072582>
 8. Ojeda D.A., Niño C.L., López-León S. et al. A functional polymorphism in the promoter region of *MAOA* gene is associated with daytime sleepiness in healthy subjects // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 337. P. 176–179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.005>
 9. Shih J.C., Thompson R.F. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 65. P. 593–598. <https://doi.org/10.1086/302562>
 10. McGregor N.W., Hemmings S.M.J., Erdman L. et al. Modification of the association between early adversity and obsessive-compulsive disorder by polymorphisms in the *MAOA*, *MAOB* and *COMT* genes // *Psychiatry Res.* 2016. V. 246. P. 527–532. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.044>
 11. Shih J.C., Wu J.B., Chen K. Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes // *J. Neural. Transm.* 2011. V. 118. P. 979–986. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0562-9>
 12. Naoi M., Maruyama W., Shamoto-Nagai M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: From neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2018. V. 125. № 1. P. 53–66. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1709-8>
 13. Liu Z., Huang L., Luo X.-J. et al. MAOA variants and genetic susceptibility to major psychiatric disorders // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. P. 4319–4327. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>
 14. McDermott R., Tingley D., Cowden J. et al. Monoamine oxidase A gene (*MAOA*) predicts behavioral aggression following provocation // *Proc. Natl Acad. Sci.* 2009. V. 106. P. 2118–2123. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808376106>
 15. Ferguson C.J. Genetic contributions to antisocial personality and behavior: A meta-analytic review from an evolutionary perspective // *J. Soc. Psychol.* 2010. V. 150. P. 160–180. <https://doi.org/10.1080/00224540903366503>
 16. Sohrabi S. The criminal gene: the link between *MAOA* and aggression (review) // *BMC Proc.* 2015. V. 9. <https://doi.org/10.1186/1753-6561-9-S1-A49>
 17. Chiang S.-L., Nithiyanantham S., Velmurugan B.K., Tu H.-P. et al. A haplotype-specific linkage disequilibrium pattern of monoamine oxidase A gene associated with regular smoking in women // *J. Gene Med.* 2019. V. 21. <https://doi.org/10.1002/jgm.3142>
 18. Sun Y., Liu L., Feng J., Yue W. et al. *MAOA* rs1137070 and heroin addiction interactively alter gray matter volume of the salience network // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. <https://doi.org/10.1038/srep45321>
 19. Yen J.-Y., Chou W.-P., Lin H.-C., Wu H.-C. et al. Roles of hostility and depression in the association between the *MAOA* gene polymorphism and internet gaming disorder // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. V. 18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136910>
 20. Dorfman H.M., Meyer-Lindenberg A., Buckholtz J.W. Neurobiological mechanisms for impulsive-aggression: The role of *MAOA* // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2014. V. 17. P. 297–313. https://doi.org/10.1007/7854_2013_272
 21. Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Semenova N.B. et al. Generalized and specific problematic internet use in central siberia adolescents: A school-based study of prevalence, age–sex depending content structure, and comorbidity with psychosocial problems // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2022. V. 19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137593>
 22. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Нейробиологические факторы риска формирования интернет-зависимости у подростков: актуальные гипотезы и ближайшие перспективы // *Соц. психология и общество.* 2020. Т. 11. С. 55–71. <https://doi.org/10.17759/sps.2020110104>
 23. Zmorzyński S., Styk W., Klinkosz W., Iskra J., Filip A.A. Personality traits and polymorphisms of genes coding neurotransmitter receptors or transporters: review of single gene and genome-wide association studies // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2021. V. 20. P. 7. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00328-4>
 24. Kolla N.J., Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men // *Prog. Neurobiol.* 2020. V. 194. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101875>
 25. Ensembl – a genome browser for vertebrate genomes 2023. (дата обращения 20.04.2023). <https://www.ensembl.org/index.html>

26. Siwei C., Laurent C.F., Goodrich J.K. et al. A genome-wide mutational constraint map quantified from variation in 76,156 human genomes // *bioRxiv*. 2022. V. 3. <https://doi.org/10.1101/2022.03.20.485034>
27. Малыгин В.Л. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики. М.: МГМСУ, 2011. 33 с.
28. Tu H.P., Ko A.M.S., Wang S.J. et al. Monoamine oxidase A gene polymorphisms and enzyme activity associated with risk of gout in Taiwan aborigines // *Hum. Genet.* 2010. V. 127. P. 223–229. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0765-z>
29. Fong T.W. The vulnerable faces of pathological gambling // *Psychiatry Edgmont*. 2005. V. 2. P. 34–42.
30. Fong T.W., Tsuang J. Asian-Americans, addictions, and barriers to treatment // *Psychiatry Edgmont*. 2007. V. 4. P. 51–59.
31. Barry D.T., Steinberg M.A., Wu R., Potenza M.N. Differences in characteristics of Asian American and white problem gamblers calling a gambling helpline // *CNS Spectr.* 2009. V. 14. P. 83–91. <https://doi.org/10.1017/s1092852900000237>

Polymorphism of the *MAOA* Gene (rs1137070) and Internet Addiction in Adolescents

K. V. Kopylova^a, I. V. Marchenko^a, M. V. Shubina^a,
N. N. Gorbacheva^a, I. A. Novitskii^a, and M. V. Smolnikova^a, *

^aScientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center “Krasnoyarski Scientific Center Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Krasnoyarsk, 660022 Russia

*e-mail: smarin@yandex.ru

Monoamine oxidase A (MAOA) catalyzes the degradation of norepinephrine, dopamine, and serotonin, i.e. neurotransmitters involved in the pathogenesis of pathological addictions, including internet addiction (IA). Gene *MAOA* has been actively studied in terms of genetic predisposition to the development of aggressive behavior potentially involved in the formation of IA. The study included 602 adolescents (9–18 years old, mean age = 14.6, SD 1.7) from the Angara-Yenisei macroregion (Russians $n = 329$, Tuvans $n = 158$, Khakasses $n = 158$). The type of IA was assessed according to the Chen scale (Chen Internet Addiction Scale, CIAS), gene polymorphism was detected using real-time PCR. The distribution of the *TT* genotype of *MAOA* rs1137070 polymorphism associated with low activity of the monoamine oxidase A enzyme and aggressive behavior affected by IA, was found to be significantly higher in Tuvan adolescents compared with Russians (31.1/21.2% $p = 0.02$). Pathological internet addiction (more than 65 points by Chen scale) often observed among Khakass adolescents compared to Russian (26.4/15.5%, $p = 0.03$). Thus, the allelic variant *T* of *MAOA* rs1137070 polymorphism appears to be potential marker for dependent and aggressive behavior to form, Asian representatives being more susceptible to the development of pathological addictions than Caucasian populations.

Keywords: monoamine oxidase, *MAOA*, polymorphism, Internet addiction, adolescents, populations.