

Специфические для генотипа результаты терапии алкогольной зависимости: DRD4 для эффективности цианамида и DRD2 для реакции на плацебо

Кибитов А.О.^{1,2}, Рыбакова К.В.¹, Колесников Д.В.¹, Скурат Е.П.¹, Крупицкий Е.М.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Актуальность: Фармакогенетические маркеры представляют собой перспективный инструмент для персонализированного подхода к лечению алкогольной зависимости (АЗ). Предшествующие исследования с использованием доминантных моделей выявили ряд ассоциаций полиморфизмов в генах дофаминовой системы с эффективностью терапии дисульфирамом и цианамидом, однако не позволили оценить влияние отдельных генотипов.

Цель: изучить ассоциации конкретных генотипов патогенетической панели фармакогенетических маркеров с эффективностью дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с АЗ. **Методы:** Фармакогенетическое исследование проведено на основе 12-ти недельного двойного слепого рандомизированного сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии АЗ. В исследование было включено 150 пациентов с АЗ (ср. возраст - $40,65 \pm 1,09$ лет, 19,3% женщин), которые были рандомизированы в три группы терапии: дисульфирам, цианамид и плацебо. Генетическая панель включала 15 полиморфных локусов в 9 генах, связанных с дофаминовой и опиоидной системами, а также кластера фермента альдегиддегидрогеназы. **Результаты:** Обнаружена связь гомозиготного генотипа CC по rs1800955 в гене дофаминового рецептора типа 4 (*DRD4*) с более длительным удержанием в программе терапии в группе пациентов, получавших цианамид (тенденция на границе значимости, $p=0,052$). В то же время, гомозиготный генотип AA по rs6275 в гене дофаминового рецептора типа 2 (*DRD2*) был ассоциирован с повышенным риском быстрого выбывания из терапии в группе плацебо ($p=0,015$). **Заключение:** Выявлены предварительные фармакогенетические маркеры эффективности лечения алкогольной зависимости на уровне отдельных генотипов, что оптимально для применения результатов фармакогенетического исследования в практической медицине. После валидации они могут быть использованы для стратификации пациентов и оптимизации персонализированной терапии.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, фармакотерапия, сенситизирующая терапия, дисульфирам, цианамид, генетика, фармакогенетика, дофамин.

Информация об авторах:

Кибитов Александр Олегович* - e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Рыбакова Ксения Валерьевна - e-mail: kvrybakova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Колесников Дмитрий Александрович - e-mail: dmitrikolesnikov99@gmail.com

Скурат Евгения Петровна - e-mail: skuratevgenia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9734-5344>

Крупницкий Евгений Михайлович - e-mail: kruenator@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Как цитировать: Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Колесников Д.А., Скурат Е.П., Крупницкий Е.М. Специфические для генотипа результаты терапии алкогольной зависимости: DRD4 для эффективности цианамида и DRD2 для реакции на плацебо...

Конфликт интересов: А.О. Кибитов является заместителем главного редактора.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава Российской Федерации 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

Genotype-Specific Treatment Outcomes in Alcohol Dependence: DRD4 for Cyanamide effect and DRD2 for Placebo Response

Alexander O. Kibitov^{1,2}, Ksenia V. Rybakova¹, Dmitry A. Kolesnikov¹, Evgenia P. Skurat¹, Evgeny M. Krupitsky^{1,2}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Research article

Background: Pharmacogenetic markers are a promising tool for a personalized approach to treating alcohol dependence (AD). Previous studies using dominant models have identified several associations between polymorphisms in dopamine system genes and the efficacy of disulfiram and cyanamide therapy, but they did not allow for an evaluation of the influence of individual genotypes. **Objective:** To study the associations of specific genotypes from a pathogenetic panel of pharmacogenetic markers with the efficacy of disulfiram and cyanamide for stabilizing remission in patients with AD. **Methods:** The pharmacogenetic study was based on a 12-week, double-blind,

randomized, comparative, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of disulfiram and cyanamide in AD therapy. The study included 150 detoxified patients with AD (mean age 40.65 ± 1.09 years, 19.3% women) who were randomized into three treatment groups: disulfiram, cyanamide, and placebo. The genetic panel included 15 polymorphic loci in 9 genes related to the dopamine and opioid systems, as well as the aldehyde dehydrogenase enzyme cluster.

Results: The homozygous CC genotype of rs1800955 in the dopamine receptor type 4 (*DRD4*) gene was associated with longer retention in the treatment program for patients receiving cyanamide (tendency at the border of significance, $p=0.052$). At the same time, the homozygous AA genotype of rs6275 in the dopamine receptor type 2 (*DRD2*) gene was associated with a higher risk of rapid dropout from therapy in the placebo group ($p=0.015$). **Conclusion:** Preliminary pharmacogenetic markers for the efficacy of alcohol dependence treatment have been identified at the level of specific genotypes. This approach is optimal for the practical application of pharmacogenetic research in clinical medicine. After validation, these markers can be used for patient stratification and the optimization of personalized therapy.

Keywords: alcohol dependence, pharmacotherapy, sensitizing therapy, disulfiram, cyanamide, genetics, pharmacogenetics, dopamine.

Information about the authors:

Alexander O. Kibitov* - e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Ksenia V. Rybakova - e-mail: kvrybakova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Dmitry A. Kolesnikov - e-mail: dmitrikolesnikov99@gmail.com

Evgenia P. Skurat - e-mail: skuratevgenia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9734-5344>

Evgeny M. Krupitsky - e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

To cite this article: Kibitov AO, Rybakova KV, Skurat EP, Kolesnikov DA, Krupitsky EM.

Genotype-Specific Treatment Outcomes in Alcohol Dependence: *DRD4* for Cyanamide effect and *DRD2* for Placebo Response...

Conflict of interests: Alexander O. Kibitov - Deputy Editor-in-Chief.

The study was performed within the framework of the state assignment of the FSBI «V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024-2026 (XSOZ 2024 0014).

***Автор, ответственный за переписку:** Кибитов Александр Олегович - e-mail: druggen@mail.ru

Corresponding author: Alexander O. Kibitov - e-mail: druggen@mail.ru

Введение. Алкогольная зависимость (АЗ) является распространённым заболеванием и поражает в течение жизни до 10-15% популяции, вносит значительный вклад в инвалидизацию, увеличивает риск соматических заболеваний и повышает уровень смертности [32]. Лечение АЗ требует значительных государственных расходов, что подчёркивает важность повышения эффективности терапии для снижения этих затрат. Эффективность психофармакотерапии АЗ остаётся низкой: стойкая ремиссия продолжительностью от 12 месяцев достигается лишь у 10–12% пациентов [9, 12, 27]. Основными проблемами являются низкий комплаенс и высокая частота рецидивов [9]. Значительная вариабельность терапевтического эффекта, не зависящая от клинико-демографических характеристик пациента или схем лечения, предполагает важную роль генетических и фармакогенетических факторов [3, 24]. В связи с этим актуальным направлением является стратификация пациентов на основе фармакогенетических маркеров для повышения эффективности терапии [3, 10, 25]. Патологическая основа этиологии и патогенеза алкогольной зависимости (АЗ) связана с нарушениями обмена дофамина (ДА) в мезокортиколимбической системе, ключевой части "системы награды" мозга (reward system) [1, 2, 31]. Гены, контролирующие дофаминергическую систему, имеют важное значение для изучения как механизмов риска формирования АЗ, так и вариантов ответа на терапию [4, 20, 22]. Учитывая физиологическую близость и взаимосвязь дофаминовой и эндогенной опиоидной систем в ЦНС [21], представляется логичным комплексное исследование полиморфизмов генов обеих систем. Система "награды" мозга, находящаяся под сильным генетическим контролем, играет ключевую роль в формировании постабстинентных расстройств, которые актуализируют патологическое влечение к психоактивным веществам (ПАВ) и повышают риск срыва. Также она участвует в регуляции ответа на стресс и механизмах рецидива аддиктивного поведения [4]. Сенсибилизирующая терапия — традиционное направление психофармакотерапии алкогольной зависимости (АЗ), основанное на применении препаратов, которые резко повышают чувствительность организма к алкоголю. Это затрудняет его употребление и формирует условно-рефлекторную реакцию избегания [27]. Наиболее распространёнными препаратами с умеренной эффективностью для стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов являются дисульфирам (антабус) и цианамид, обладающие схожими, но не идентичными фармакологическими механизмами [19, 26]. Дисульфирам является необратимым ингибитором фермента альдегиддегидрогеназы, который метаболизирует токсичный метаболит алкоголя — ацетальдегид. Употребление алкоголя на фоне приёма дисульфирама приводит к резкому повышению концентрации ацетальдегида и вызывает реакцию

«дисульфирам-этанол». Она проявляется тошнотой, рвотой, покраснением кожи, потливостью, гипотензией, тахикардией, а в редких случаях может привести к сердечно-сосудистому коллапсу [26]. Кроме того, дисульфирам также ингибирует фермент дофамин-бета-гидроксилазу (DBH), который преобразует дофамин в норадреналин. Это может влиять на дофаминовую нейромедиацию и, как следствие, на эффективность терапии алкогольной зависимости. DBH играет ключевую роль в «сопряжении» норадреналиновой и дофаминовой нейромедиаторных систем, что особенно важно, учитывая роль норадреналина в формировании тяжёлых соматических симптомов при синдроме отмены алкоголя [4]. В отличие от дисульфирама, цианамид является обратимым ингибитором альдегиддегидрогеназы, но не ингибирует фермент DBH [17] и не нарушает дофаминэргическую нейромедиацию.

Учитывая значительную межиндивидуальную вариабельность терапевтического эффекта и существенный вклад генетических факторов (45–60%) в этиопатогенез алкогольной зависимости (АЗ) [4], можно предположить наличие генетических маркеров, связанных с эффективностью сенсibiliзирующей терапии. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии генов систем биотрансформации (фармакокинетика) на эффективность дисульфирама и цианамида. Вероятно, генетические различия в фармакодинамических системах могут играть ключевую роль в эффективности лечения. При этом, поскольку дисульфирам и цианамид имеют разные фармакологические мишени, фармакогенетические эффекты фармакодинамических систем могут отличаться.

В качестве гипотезы нашего исследования мы предположили, что: 1) эффективность дисульфирама и цианамида может различаться, поскольку дисульфирам, в отличие от цианамида, активно влияет на дофаминовую нейромедиацию; 2) эти различия в эффективности могут быть связаны с генетическими полиморфизмами генов, контролирующих дофаминовую нейромедиацию; 3) существует возможность выявления общих или специфических генетических маркеров, определяющих эффективность этих двух препаратов в сенсibiliзирующей терапии алкогольной зависимости.

Ранее нами был проведён анализ ассоциаций фармакогенетических маркеров в составе патогенетической панели с использованием доминантной модели и в целом подтверждена гипотеза исследования [7]. Фармакогенетический анализ базировался на данных двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, изучавшего эффективность и переносимость дисульфирама и цианамида при лечении алкогольной зависимости [11]. Преимуществами исследования являются строгий подход к формированию

клинических фенотипов, проспективный дизайн, позволяющий оценить истинные терапевтические эффекты, и анализ амбулаторного контингента в естественных условиях.

Используя доминантную модель, три генотипа для каждого полиморфизма были преобразованы в две генетические группы: носители минорного аллеля (гетеро- и гомозиготы) и гомозиготы по мажорному аллелю. Этот подход позволил оценить общий эффект минорного аллеля, но не дал точной информации о влиянии одной или двух его копий. Кроме того, для применения результатов фармакогенетического исследования в практической медицине необходимо оценить эффекты конкретного генотипа у конкретного пациента. В связи с этим мы предприняли попытку провести анализ ассоциаций отдельных генотипов фармакогенетических маркеров с эффективностью цианамида и дисульфирама. Подобных исследований в отношении эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида при лечении алкогольной зависимости ранее не было проведено.

Цель исследования: провести анализ ассоциаций отдельных генотипов фармакогенетических маркеров в составе патогенетической панели с показателями эффективности дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Методы исследования. Детальное описание клинического исследования опубликовано ранее [11], здесь мы приводим краткие характеристики пациентов, групп терапии и дизайна.

В исследование были включены мужчины и женщины 18-65 лет с диагнозом алкогольной зависимости (АЗ) (МКБ-10) давностью не менее 1 года после купирования синдрома отмены. Критериями исключения были: рецидив АЗ, определяемый как возобновление массивного ежедневного употребления алкоголя (четыре или более дней "тяжелого пьянства" подряд, где "тяжелое пьянство" — это ≥ 5 стандартных порций в день для мужчин и ≥ 4 для женщин), а также пропуск трёх и более визитов подряд.

После включения в исследование участники были рандомизированы в три группы. Первая группа получала дисульфирам (500 мг один раз в сутки) и плацебо цианамида (группа «дисульфирам»); вторая — плацебо дисульфирама и цианамид (75 мг дважды в сутки) (группа «цианамид»); третья — плацебо обоих препаратов (группа «плацебо»). Исследование было двойным слепым, то есть ни пациенты, ни персонал не знали о принадлежности к группе. Препараты назначались на 3 месяца (12 недель), в течение которых пациенты еженедельно посещали центр для контроля ремиссии, приверженности лечению (с помощью флуоресцентного рибофлавинового маркера в моче и подсчёта оставшихся таблеток), клинических и психометрических оценок, а также для сеансов стандартизированного курса

рациональной психотерапии согласно руководству по консультированию наркологических больных [30].

В качестве основного показателя эффективности терапии использовали длительность (в неделях) удержания пациентов в программе терапии (в ремиссии), а выбывание из программы терапии по любой причине считали негативным исходом и приравнивали к рецидиву при статистическом анализе. Вторичные показатели эффективности: 1) время до срыва (дни); 2) время до рецидива (дни).

Исследование проведено в Отделе наркологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М.Бехтерева» Минздрава РФ. Пациенты включались в исследование при условии подписания добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено в Этическом Комитете при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Генетические исследования. ДНК участников исследования выделяли фенол-хлороформным методом из биоматериала (венозная кровь). Забор пробы биоматериала проводили при включении пациента в исследование. Далее осуществляли генотипирование ДНК по полиморфизмам в составе генетической панели исследования, состоящей из 15 полиморфных локусов в 9-ти генах (см. табл. 1). Проводили аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для однонуклеотидных замен (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) и стандартную ПЦР для полиморфизмов типа варибельного числа tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat, VNTR) с последующей электрофоретической детекцией в 2% агарозном геле. Анализ результатов электрофореза осуществляли на гель-документирующей системе GelDocXR+ (BioRad, США). Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Состав генетической панели был разработан нами ранее на основе патогенетического подхода [7].

Таб. №1. Генетическая панель исследования

Table No. 1. Genetic panel of the study

№ п/п	Продукт гена (ген)	Полиморфизм
1.	Опиоидный рецептор типа мю (μ) (<i>OPRM1</i>)	rs1799971 (A118G,AsnAsp)
2.	Опиоидный рецептор типа каппа (<i>OPRK1</i>)	rs6473797 (C>T)
3.	Фермент катехол-орто-метил-	rs4680 (Val158Met вэкzone II)

	трансфераза (<i>COMT</i>).	
4.	Дофаминовый рецептор 4 типа (<i>DRD4</i>);	<i>DRD4</i> экзон III 48 bp VNTR (<i>DRD448</i>)
5.		rs1800955 (5' промотер -521C/T, <i>DRD4_521</i>),
6.		rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, <i>DRD4_120</i>)
7.	Дофаминовый рецептор 2 типа (<i>DRD2</i>)	rs 6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, <i>DRD2_NcO</i>),
8.		rs 1799732 (5' промотер -141C Ins\Del, <i>DRD2_141C</i>),
9.		rs 6277 (C957T, <i>DRD2_957</i>)
10.	Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (<i>ANKK1</i>)	rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T(бывший Taq IA, <i>DRD2_Taq I</i>);
11.	Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (<i>DBH</i>);	rs1611115 (-1021 C/T)
12.		rs1108580 (444 G\A)
13.	Белок-переносчик (трансмембранный транспортер) дофамина (<i>SLC6A3</i> , <i>DAT1</i>),	экзон III 40 bp VNTR (<i>DAT_40</i>)
14.		rs 2702 (C/T 3'UTRэкзонXV
15.	ADH cluster	rs1789891

Названия аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) соответствовали замене нуклеотидов, для полиморфизма *DRD4* экзон 3 VNTR (*DRD4* 48): S – все аллели с количеством повторов менее 7, L - все аллели с количеством повторов 7 и более; для полиморфизма *DRD4_120*: L-дупликация, S-нет дупликации; для полиморфизма *DAT_40*: количество повторов 9 (A9) и количество повторов 10(A10). Жирным шрифтом выделены локусы, включенные в дальнейший анализ.

Дизайн фармакогенетического исследования. После проведения генотипирования, все участники были разделены на три генетические группы в соответствии с генотипами по каждому из полиморфизмов в рамках генетической панели: каждому генотипу соответствовала отдельная генетическая группа. Далее проводили анализ ассоциации полиморфизмов в рамках генетических групп с эффективностью терапии. Анализ был

проведен независимо для каждого из 15-ти полиморфных маркеров в рамках генетической панели исследования в каждой из групп терапии отдельно.

Статистическая обработка. Статистический анализ осуществлялся с помощью IBM SPSS 21. Для анализа показателей эффективности были построены кривые дожития и применен метод Каплана-Мейера для сравнения генетических групп по этим показателям. В качестве статистических характеристик приведены средние значения и медианы. В качестве критического уровня значимости выбрано значение — 0.05 (различия считаются статистически значимыми при p -значениях менее 0,05). P -значения в промежутке от 0.05 до 0.1 приняты как тенденция к значимости и рассматриваются только в качестве дополнительной информации.

Результаты. На этапе скрининга было обследовано 172 больных, с диагнозом по МКБ-10 «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2x) давностью не менее 1 года, из них в исследование было включено 85,7% (150 человек), средний возраст - $40,65 \pm 1,09$ лет, доля женщин 19,3%(29 чел.).

Далее участники исследования были рандомизированны в одну из трёх групп терапии, и количество пациентов в каждой из групп составило 50 чел. Группы терапии после рандомизации не различались по социально-демографическим и клиническим характеристикам [11].

Для генетического анализа оказались доступны образцы ДНК 116 пациентов. По результатам генотипирования частоты аллелей и генотипов соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, частоты минорного аллеля соответствуют среднепопуляционным для европейской популяции. Далее были сформированы генетические группы по отдельным генотипам каждого из генетических маркеров в составе панели.

В связи с редкой популяционной частотой некоторых генетических маркеров генетические группы носителей гомозиготного генотипа по минорному аллелю оказались небольшими. Для проведения анализа эффектов генотипов с достаточной статистической мощностью необходимо, чтобы количество пациентов в каждой генетической группе составляло не менее 9 человек (хотя бы по 3 человека для каждой группы терапии). Это условие было выполнено только для нескольких локусов: 1) rs4680 (Val158Met) в гене *COMT*; 2) rs1800955 (-521C/T) в гене *DRD4*; 3) rs 6275 (NcO) и 4) rs 6277 (C957T) в гене *DRD2*; 5) rs1108580 (444 G\A) в гене *DBH*. (см. табл. 2). Дальнейший анализ проводили только для генетических групп по упомянутым локусам: сравнивали участников генетических групп по показателям эффективности терапии с использованием анализа выживаемости Каплана- Мейера.

Таб.2. Частоты генотипов для полиморфных локусов, включенных в анализ

Table 2. Genotype frequencies for polymorphic loci included in the analysis

№ п\п	Ген Полиморфизм	Минорный аллель	Генотипы	Количество пациентов (доля в % клинической группы) в генетических группах			
				дисульфирам N=41	цианамид N=40	плацебо N=35	всего N=116
	COMT rs4680 (Val158Met)	A	GG	11 (26,8%)	11 (27,5%)	12 (34,3%)	34 (29,3%)
			GA	17(41,5%)	17(42,5%)	16(45,7%)	50(43,1%)
			AA	13 (31,7%)	12 (30,0%)	7(20,0%)	32 (27,6%)
	DRD4 rs1800955 (-521C/T)	C	TT	15(36,6%)	9(22,5%)	10(28,6%)	34(29,3%)
			CT	15(36,6%)	18(45,0%)	17(48,6%)	50(43,1%)
			CC	11(26,8%)	13(32,5%)	8(22,9%)	32(27,6%)
	DRD2) rs 6275 (NcO)	A	GG	14(34,1%)	22(55,0%)	14(40,0%)	50(43,1%)
			GA	20(48,8%)	9(22,5%)	14(40,0%)	43(37,1%)
			AA	7(17,1%)	9(22,5%)	7(20,0%)	23(19,8%)
	DRD2) rs 6277 (C957T),	T	CC	14 (34,1%)	15(37,5%)	10(28,6%)	39(33,6%)
			CT	20 (48,8%)	20(50%)	19(54,3%)	59(50,8%)
			TT	7(17,1%)	5(12,5%)	6(17,1%)	18(15,6%)
	DBH	T	CC	25(61,0%)	29(72,5%)	28(80,0%)	82(70,7%)

	rs1611115 (-1021 C/T)		CT	13(0,32%)	9(22,5%)	5(14,3%)	27(23,3%)
			TT	3(7,3%)	2(5%)	2(7,3%)	7(6%)
			GG	9(22,0%)	15(37,5%)	15(42,9%)	39(33,6%)
	(DBH); rs1108580 (444 G/A)	A	GA	25(61,0%)	17(42,5%)	15(42,9%)	57(49,1%)
			AA	7(17,1%)	8(20,0%)	5(14,3%)	20(17,2%)

В результате анализа выявлены фармакогенетические эффекты для двух локусов (см. табл. 3). В группе пациентов, получавших цианамид, гомозиготы CC по минорному аллелю полиморфизма rs1800955 (*DRD4* -521 C\T) гена дофаминового рецептора типа 4 дольше удерживались в программе терапии ($p=0,052$) (см. рис. 1) в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по мажорному аллелю.

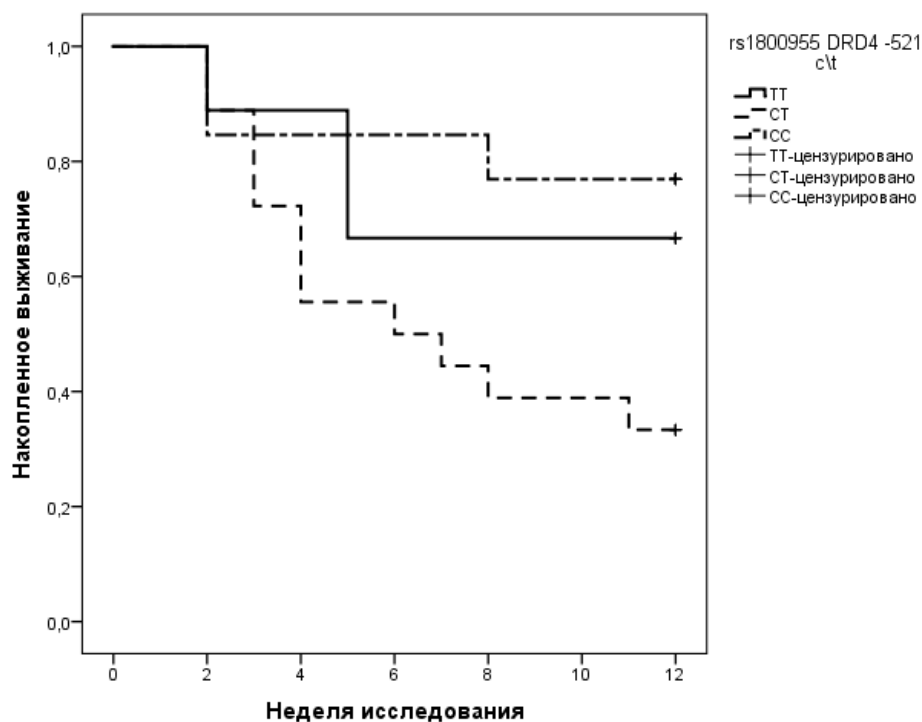


Рис. 1. Время удержания в программе терапии для пациентов с разными генотипами по полиморфизму rs1800955 в гене дофаминавого рецептора типа 4 в группе пациентов, получавших цианамид. Тенденция на границе значимости, P (Log Rank (Mantel-Cox)) = 0,052

Fig. 1. Retention time in the therapy program for patients with different genotypes for the rs1800955 polymorphism in the dopamine receptor type 4 gene in the group of patients receiving cyanamide. Trend at the significance border, P (Log Rank (Mantel-Cox)) = 0.052

В группе пациентов, получавших плацебо, носители гомозиготного генотипа AA по полиморфизму rs6275 (*DRD2* Nco I) гена дофаминавого рецептора типа 2 быстрее выбывали из программы терапии в сравнении с другими пациентами-гетерозиготами GA и гомозиготами GG ($p=0,015$) (см. рис. 2).

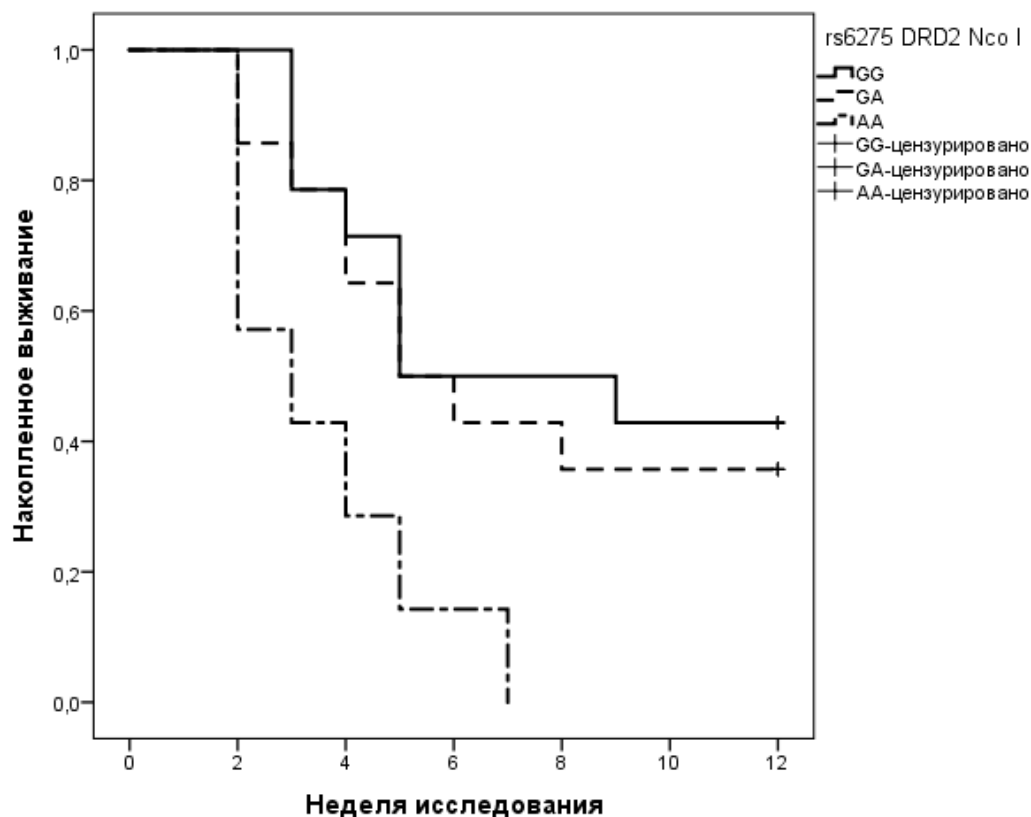


Рис. 2. Время удержания в программе терапии для пациентов с разными генотипами по полиморфизму rs6275) в гене гена дофаминового рецептора типа 2 в группе пациентов, получавших плацебо. Различия значимы, P (Log Rank (Mantel-Cox) = 0,015.

Fig. 2. Retention time in the treatment program for patients with different genotypes for the rs6275 polymorphism in the dopamine receptor type 2 gene in the placebo group. Differences are significant, P (Log Rank (Mantel-Cox) = 0.015.

Ассоциаций фармакогенетических маркеров с эффективностью терапии дисульфирамом мы не обнаружили. Также мы не выявили эффектов фармакогенетических маркеров, связанных с вторичными показателями эффективности терапии (время до срыва и время до рецидива).

Таблица 3. Генотипы как фармакогенетические маркеры эффективности терапии

Table 3. Genotypes as pharmacogenetic markers of therapy effectiveness

Продукт гена, (ген), полиморфный маркер	Генетические группы	Дисульфiram (N=50)	Цианамид (N=50)	Плацебо (N=50)	P (Log Rank (Mantel-Cox)	Минорный аллель, генотип и направление эффекта
Длительность удержания в программе лечения (недели (SE))						
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4) rs1800955 (-521 c\т)	ТТ		9,333 (1,29)		0,052	Минорный аллель С, гомозиготы СС дольше удерживаются в программе терапии
	СТ		7,167 (0,95)			
	СС		10,154 (1,01)			
Дофаминовый рецептор 2 типа (DRD2) rs6275 (DRD2 Nco I)	GG			7,786 (1,05)	0,015	Минорный аллель А, гомозиготы АА быстрее выбывают из программы терапии
	GA			7,071 (1,06)		
	AA			3,571 (0,72)		

Обсуждение результатов. В нашем фармакогенетическом исследовании на основе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования впервые установлена значимая ассоциация между определёнными генотипами полиморфных локусов генов дофаминовых рецепторов и эффективностью терапии алкогольной зависимости. Эффективность оценивалась в контексте применения двух сенсibiliзирующих препаратов: дисульфирама и цианамида.

Ген дофаминового рецептора типа 4 (*DRD4*). В данном исследовании впервые была установлена связь полиморфизма rs1800955 гена *DRD4* с длительностью удержания в программе терапии алкогольной зависимости, при этом эффект наблюдался только у пациентов, получавших цианамид. Мы показали на уровне тенденции на границе значимости, что пациенты с гомозиготным генотипом CC по минорному аллелю rs1800955 демонстрируют более продолжительное участие в программе терапии. Ген *DRD4* кодирует основной рецептор дофаминовой системы, который расположен на постсинаптической мембране нейронов и опосредует эффекты дофамина как нейромедиатора. Этот рецептор высоко экспрессируется в префронтальной коре головного мозга, являясь доминирующим дофаминовым рецептором в этой области [5]. Полиморфизм rs1800955, локализованный в промоторной области гена *DRD4*, потенциально может влиять на уровень его экспрессии. Согласно данным мета-анализа, этот полиморфизм ассоциирован с риском развития расстройств, связанных с употреблением алкоголя [18]. В нашем предыдущем исследовании [8] было показано, что пациенты с алкогольной зависимостью, являющиеся носителями минорного аллеля C rs1800955, чаще имеют высшее образование и реже сообщают о семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Кроме того, имеются данные, связывающие данный полиморфизм с чертами личности, в частности с «зависимостью от вознаграждения» [13]. В контексте нашего исследования это позволяет предположить, что носители минорного аллеля могут проявлять большую готовность и прилагать больше усилий для завершения программы терапии. Существуют данные, связывающие полиморфизм rs1800955 гена *DRD4* с когнитивными процессами и поведенческими особенностями. В частности, сообщается о его влиянии на процессы принятия решений, включая обработку ошибок и реакцию на них. Так, данный полиморфизм ассоциирован с амплитудой негативной реакции на ошибочные действия (ERN) [14], что может выступать в качестве протективного фактора в отношении высокорискованного поведения. Помимо этого, была выявлена связь rs1800955 с эффективностью управляющих функций

префронтальной коры [29], а также с импульсивностью и сопутствующими ей чертами [15]. Таким образом, можно предположить, что комплекс личностных и когнитивных характеристик, связанных с гомозиготным генотипом по минорному аллелю полиморфизма rs1800955, способствует более длительному удержанию пациентов в программе терапии. Специфичность данного эффекта для цианамида может быть обусловлена фармакологическим профилем препарата, который не оказывает прямого влияния на дофаминовую систему. Дофаминовая система активно участвует в механизмах импульсивности и процессах принятия решений, связанных с системой вознаграждения. Отсутствие аналогичных эффектов в нашем предыдущем исследовании, где использовалась доминантная модель [7], очевидно подчёркивает важность изучения отдельных генотипов для более точного выявления генетических ассоциаций.

Ген дофаминового рецептора типа 2 (DRD2). В исследовании была выявлена ассоциация между полиморфизмом rs6275 (Nco I) гена *DRD2* и риском быстрого прекращения участия в программе терапии. Эта связь была обнаружена исключительно у пациентов, получавших плацебо. Было установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом AA по минорному аллелю rs6275 значительно быстрее выбывали из программы по сравнению с другими генотипами. Дофаминовый рецептор типа 2 (DRD2) в большом количестве экспрессируется в лимбической системе и играет важную роль в функционировании центральной нервной системы, особенно в системе вознаграждения. DRD2 является ауторецептором дофамина (ДА) и, находясь на пресинаптической терминали нейрона, регулирует концентрацию ДА в синаптической щели. DRD2 участвует в запуске и регуляции систем обратной связи через внутриклеточные мессенджеры и факторы транскрипции генов. Показана его роль в регуляции экспрессии нескольких генов дофаминовой системы, включая ген тирозингидроксилазы — ключевого фермента в биосинтезе катехоламинов. Ген *DRD2* считается одним из наиболее значимых в генетике аддикций, в том числе алкогольной зависимости [4]. Есть данные, что полиморфизм rs6275 гена *DRD2* может влиять на стабильность транскрипта рецептора DRD2 [23]. Это может приводить к снижению эффективности экспрессии гена и менее эффективной регуляции синтеза рецепторов у гомозигот AA. Этот полиморфизм ранее был связан с композитным индексом проблем, ассоциированных с употреблением алкоголя в общей популяции [28]. Мы также ранее показывали [8], что пациенты с алкогольной зависимостью, являющиеся носителями минорного аллеля А, чаще имеют работу, что может свидетельствовать о более устойчивой социальной адаптации. В фармакогенетическом плацебо-контролируемом исследовании эффективности прегабалина для лечения алкогольной зависимости было показано, что

мажорный генотип GG по rs6275 является маркером высокого риска быстрого рецидива, а также ассоциирован с количеством дней запоя и дней трезвости [6]. Таким образом, наличие минорного аллеля A может служить маркером сниженного риска этих проблем. Проявление эффекта этого полиморфизма именно в группе плацебо, вероятно, объясняется отсутствием влияния активного препарата и может подтверждать его связь с чертами личности и темперамента.

Ограничения исследования: Данное исследование имеет ряд существенных ограничений. Небольшой размер выборки не позволил провести статистически достоверный анализ ассоциаций генотипов с низкой популяционной частотой минорных аллелей изученных полиморфизмов и эффективностью терапии. В связи с этим полученные результаты носят предварительный характер и требуют подтверждения на выборках большего размера.

Заключение: в нашем исследовании показана эффективность анализа отдельных генотипов фармакогенетических маркеров в дополнение к традиционно используемой доминантной модели. Впервые были выявлены предварительные фармакогенетические маркеры эффективности лечения алкогольной зависимости, представленные гомозиготными генотипами по минорным аллелям полиморфных локусов в генах *DRD2* (rs6275) и *DRD4* (rs1800955). Установлено, что гомозиготный генотип CC по rs1800955 *DRD4* ассоциирован с более длительным удержанием в программе терапии цианамидом. Этот эффект, вероятно, связан с поведенческими и когнитивными особенностями, которые не затрагиваются фармакологическим действием цианамида, в отличие от дисульфирама. В то же время, гомозиготный генотип AA по rs6275 *DRD2* был связан с повышенным риском быстрого выбывания из терапии в группе плацебо, что может указывать на его связь с чертами личности и темперамента. После независимой валидации на более крупных выборках, эти маркеры могут быть использованы для фармакогенетической стратификации пациентов, что позволит осуществлять персонализированный выбор наиболее эффективного варианта терапии алкогольной зависимости.

Благодарности: авторы выражают благодарность к.б.н. В.М. Бродянскому за проведение генотипирования и В.А. Бернцеву за проведение набора пациентов в исследование.

Литература/References

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. Вопросы наркологии. 2013;6:40-59
Anokhina IP. Main biological mechanisms of psychoactive substance addiction. Voprosy narkologii. 2013;6:40-59. (In Russ.).

2. Гриневич В.П., Немец В.В., Крупицкий Е.М., Гайнетдинов Р.Р., Бudyгин Е.А. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(3):13-29.
Grinevich VP, Nemets VV, Krupitsky EM, Gainetdinov RR, Budygin EA. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2022;56(3):13-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>
3. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. *Вопросы наркологии*. 2016;3:3-29.
Kibitov AO. Scope and prospects of pharmacogenetic research in narcology: prevention, therapy, rehabilitation. *Voprosy narkologii*. 2016;3:3-29. (In Russ.).
4. Кибитов А.О. Генетические аспекты наркологических заболеваний. Москва.: Прометей; 2021;
Kibitov A.O. *Geneticheskie aspekty narkologicheskikh zabolevanij Moskva.: Prometej*; 2021. (In Russ.).
5. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. *Вопросы наркологии*. 2017;2-3:42–85.
Kibitov AO, Anokhina IP. Etiology and pathogenesis of substance use disorders: a critical role of genetic factors. *Voprosy narkologii*. 2017;2-3:42-85 (In Russ.).
6. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином - модулятором систем ГАМК и глутамата. *Вопросы наркологии*. 2018;10-11:101-150
Kibitov AO, Brodyansky VM, Rybakova KV, Solovieva MG, Skurat EP, Chuprova NA, Nikolishin AE, Krupitsky EM. Pharmacogenetic markers of the efficiency of alcohol dependence therapy with pregabalin, a modulator of the GABA and glutamate systems. *Voprosy narkologii*. 2018;10-11:101-150 (In Russ.).
7. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Бродянский В.М., Бернцев В.А., Скурат Е.П., Крупицкий Е.М. Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамида при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(1):115-130.
Kibitov AO, Rybakova KV, Brodyansky VM, Berntsev VA, Skurat EP, Krupitsky EM. Comparative pharmacogenetic study of disulfiram or cyanamide efficacy for alcohol dependence:

the key role of dopamine neurotransmission gene polymorphisms. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(1):115-130. (In Russ.). <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-833>

8. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Меркулова Т.В., Крупицкий Е.М. Социально-демографические и анамнестические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью и полиморфизм генов систем ГАМК-глутамата и дофамина. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(1):5-19.

Kibitov AO, Rybakova KV, Solov`eva MG, Skurat EP, Chuprova NA, Merkulova TV, Krupitsky EM. Socio-demographic and case history characteristics of patients with alcohol addiction and gene polymorphism in GABA-glutamate and dopamine systems. *Soczial`naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2021;31(1):5-19. (In Russ.).

9. Крупицкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования. *Вопросы наркологии*. 2003;1:51–61.

Krupitsky EM. Pharmacological interventions for stabilization of remission and relapse prevention in alcohol use disorder: international research. *Voprosy`narkologii*. 2003;1:51–61. (In Russ.).

10. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(4-1):12-20.

Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(4-1):12-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20>.

11. Крупицкий Е.М., Бернцев В.А., Рыбакова К.В., Киселев А.С. Двойное слепое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии синдрома зависимости от алкоголя. *Наркология*. 2020;19(8):41-55.

Krupitsky EM, Berntsev VA, Rybakova KV, Kiselev AS. A double blind placebo controlled randomized comparative clinical trial of efficacy and safety of disulfiram and cyanamid for alcohol dependence. *Narkologiya*. 2020;19(8):41-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.08.41-55>.

12. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупицкий Е.М. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2014;3:31-37

- Rybakova KV, Dubinina LA, Rybakova TG, Kiselev AS, Neznanov NG, Zubova EYu, Krupitsky EM, Predictors of duration of remission of alcohol dependence in patients with different quality of remission *Obozrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2014;3:31-37
13. Abrahams S, McFie S, Lacerda M, Patricios J, Suter J, September AV, Posthumus M. Unravelling the interaction between the DRD2 and DRD4 genes, personality traits and concussion risk. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019;5(1):000465. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2018-000465>.
 14. Agam Y, Vangel M, Roffman JL, Gallagher PJ, Chaponis J, Haddad S, Goff DC, Greenberg JL, Wilhelm S, Smoller JW, Manoach DS. Dissociable genetic contributions to error processing: a multimodal neuroimaging study. *PLoS One*. 2014;9(7):101784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101784>
 15. Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(1):1-15. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328364590b>
 16. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9(1):5-12. <https://doi.org/10.2174/187152710790966678>
 17. Bell RL, Franklin KM, Hauser ShR, Zhou FC. Introduction to the Special Issue "Pharmacotherapies for the Treatment of Alcohol Abuse and Dependence" and a Summary of Patents Targeting other Neurotransmitter Systems. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2012;7(2):93–112. <https://doi.org/10.2174/157488912800673155>
 18. Blum K, Han D, Bowirrat A, Downs BW, Bagchi D, Thanos PK, Baron D, Braverman ER, Dennen CA, Gupta A, Elman I, Badgaiyan RD, Llanos-Gomez L, Khalsa J, Barh D, McLaughlin T, Gold MS. Genetic Addiction Risk and Psychological Profiling Analyses for "Preadiction" Severity Index. *J Pers Med*. 2022;12(11):1772. <https://doi.org/10.3390/jpm12111772>.
 19. Brewer C., Treel D. Antabuse treatment for alcoholism. Create Space Independent Publishing Platform: Kindle Edition, 2018.
 20. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(2):617-622. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805517106>
 21. Femenía T, Manzanares J. Increased ethanol intake in prodynorphin knockout mice is associated to changes in opioid receptor function and dopamine transmission. *Addict. Biol*. 2012;17(2):322-337. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00378.x>
 22. Forero DA, López-León S, Shin HD, Park BL, Kim DJ. Meta-analysis of six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involved in neuroplasticity and the risk

for alcohol dependence.

Drug Alcohol Depend. 2015;149:259-63.

<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.01.017>

23. Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1993;16:299-321. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.001503>.

24. Graham DP, Harding MJ, Nielsen DA. Pharmacogenetics of Addiction Therapy. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:437-490. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2573-6_16

25. Hartwell EE, Kranzler HR. Pharmacogenetics of alcohol use disorder treatments: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(7):553-564. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1628218>

26. Jørgensen ChH, Pedersen B, Tønnesen H. The Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(10):1749-1758. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01523>.

27. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA.* 2018;320(8):815-824. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>

28. Meyers JL, Nyman E, Loukola A, Rose RJ, Kaprio J, Dick DM. The association between DRD2/ANKK1 and genetically informed measures of alcohol use and problems. *Addict Biol.* 2013;18(3):523-536. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00490.x>.

29. Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Impact of five SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(1):70-76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01673.x>

30. Pettinati H.M., Weiss R.D., Miller W.R., Dundon W. Medical Management Treatment Manual: A Clinical Research Guide for Medically Trained Clinicians Providing Pharmacotherapy as Part of the Treatment for Alcohol Dependence. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services. 2004.

31. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015;162(4):712-725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>.

32. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. WHO Press [who.int]. who; 2011 [cited June 18, 2025]. Available at: https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2011/en/

Сведения об авторах:

Кибитов Александр Олегович — доктор медицинских наук, руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева,

3); заведующий лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России» (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8). E-mail: druggen@mail.ru;

Рыбакова Ксения Валерьевна— доктор медицинских наук., руководитель отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3). E-mail: ksenia@med122.com;

Скурат Евгения Петровна—специалист, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3). E-mail: skuratevgenia@gmail.com

Колесников Дмитрий Александрович - ординатор отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3). E-mail: dmitrikolesnikov99@gmail.com

Крупницкий Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, директор Института аддиктологии НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3), директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8). E-mail: kruenator@gmail.com