

Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамида при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации

Кибитов А.О.^{1,2}, Рыбакова К.В.¹, Бродянский В.М.³, Бернцев В.А.¹, Скурат Е.П.¹, Крупицкий Е.М.^{1,2}

¹Национальный 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

³Национальный медицинский центр психиатрии и наркологии им В.М. Сербского, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Актуальным направлением повышения эффективности терапии алкогольной зависимости (АЗ) является поиск возможностей индивидуализации терапии с применением фармакогенетических маркеров с целью стратификации пациентов для выбора наиболее оптимальной терапевтической тактики. **Цель исследования:** провести анализ ассоциации фармакогенетических маркеров с показателями эффективности дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с АЗ. Материалы и методы. Фармакогенетическое исследование проведено на основе двойного слепого рандомизированного сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии синдрома зависимости от алкоголя. Основным показателем эффективности терапии: длительность удержания пациентов в программе терапии (в ремиссии), выбывание из программы терапии по любой причине считали негативным исходом. Вторичные показатели эффективности: время до срыва и время до рецидива. В исследование было включено 150 прошедших детоксикацию пациентов с АЗ (ср. возраст — 40,65±1,09 лет, 19,3% женщин), которые были рандомизированы в три группы терапии: дисульфирам, цианамид и плацебо. Длительность программы лечения составила 12 недель с еженедельным амбулаторным посещением исследовательского центра, все пациенты дополнительно получали стандартизованные сеансы психотерапии. **Генетическая панель исследования состояла из 15-ти полиморфных локусов в 9-ти генах:** рецепторы дофамина 2 (DRD2) и 4 (DRD4) типа, белок-трансмембранный переносчик дофамина (DAT), ферменты дофамин-бета-гидроксилаза (DBH) и катехол-орто-метил-трансфераза, а также ряд полиморфизмов в генах эндогенной опиоидной системы и генетического кластера фермента альдегиддегидрогеназы. Результаты. Для дисульфирама маркер DBH rs1108580 ассоциирован с большей ($p=0,053$, тренд), а маркер риска DRD4 48 bp — с меньшей длительностью ремиссии ($p=0,006$). Для цианамида маркер риска DAT VNTR 40 bp ассоциирован с меньшей длительностью ремиссии ($p=0,006$) и быстрым рецидивом ($p=0,045$). Маркер DAT rs27072 имеет эффект одновременно в двух группах, при этом направление эффекта противоположное: для цианамида маркер ассоциирован с большей длительностью ремиссии ($p=0,082$, тренд), большим временем до срыва ($p=0,063$, тренд) и большим временем до рецидива ($p=0,083$, тренд). Для плацебо этот же маркер, напротив, ассоциирован с меньшим временем до рецидива ($p=0,066$, тренд). Для плацебо маркер риска DRD2rs1799732 ассоциирован с меньшей длительностью ремиссии ($p=0,001$), с меньшим временем до срыва ($p=0,018$) и с меньшим временем до рецидива ($p=0,001$). Заключение. Выявлены предварительные фармакогенетические маркеры эффективности лечения алкогольной зависимости в генах, контролирующей дофаминэргическую нейромедиацию. После независимой валидации полученные маркеры могут быть использованы для фармакогенетической стратификации пациентов в целях выбора оптимального варианта терапии алкогольной зависимости.

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: ksenia@med122.com; ; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Бродянский Вадим Маркович — e-mail: vb2001@yandex.ru
Бернцев Владимир Александрович — e-mail: berntsev@go.ru
Скурат Евгения Петровна — e-mail: skuratevgenia@gmail.com; [https:// orcid.org/ 0000-0001-9734-5344](https://orcid.org/0000-0001-9734-5344)
Крупницкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com; [https:// orcid.org/0000-0002-0529-4525](https://orcid.org/0000-0002-0529-4525)

Как цитировать: Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Бродянский В.М., Бернцев В.А., Скурат Е.П., Крупницкий 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 им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:1:115-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-833>.

Конфликт интересов: А.О. Кибитов и Е.М. Крупницкий являются заместителями главного редактора

Comparative pharmacogenetic study of disulfiram or cyanamide efficacy for alcohol dependence: the key role of dopamine neurotransmission gene polymorphisms

Alexander O. Kibitov^{1,2}, Ksenia V. Rybakova¹, Vadim M. Brodyansky³, Vladimir A. Berntsev¹, Evgenia P. Skurat¹, Evgeny M. Krupitsky^{1,2}

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

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

³V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

Research article

Summary. The actual direction of increasing the efficacy of alcohol dependence (AD) treatment is the search for opportunities for individualization of therapy using pharmacogenetic markers to stratify patients in order to select the most optimal therapeutic tactics. **Aims.** To test an associations of possible pharmacogenetic markers with indicators of the efficacy of disulfiram and cyanamide to stabilize remission in patients with AD. **Materials and methods.** A pharmacogenetic study was conducted on the basis of a double-blind, randomized, comparative, placebo-controlled clinical study of the efficacy and tolerability of disulfiram and cyanamide in the treatment of alcohol dependence syndrome. The main outcome: the duration of retention of patients in the treatment program (in remission), and withdrawal from the treatment program for any reason was considered a negative outcome. Secondary outcomes: time to relapse to alcohol use and time to recurrence to AD. 150 patients with AD (ICD-10 criteria) (av. age—40.65±1.09 y.o., 19.3% females) were randomly assigned to one of three treatment groups (50 subjects in each): Disulfiram, Cyanamid and Placebo. All patients had weekly (12 weeks) visits to research clinic for brief counselling session. The genetic panel of the study consisted of 15 polymorphic loci in 9 genes: dopamine receptors 2 (DRD2) and 4 (DRD4) types, transmembrane dopamine transporter (DAT), enzymes dopamine-beta-hydroxylase (DBH) and catechol-ortho -methyl-transferase, as well as a two polymorphisms in the genes of the endogenous opioid system and the aldehyde dehydrogenase enzyme gene cluster.

Results. For disulfiram, the DBH rs1108580 is associated with a longer remission ($p=0.053$, trend), and DRD4 VNTR 48 bp is associated with a shorter remission ($p=0.006$). For cyanamide, DAT VNTR 40 bp was associated with shorter remission ($p=0.006$) and rapid recurrence to AD ($p=0.045$). DAT rs27072 has an effect simultaneously in two treatment groups, while the direction of the effect is opposite. For cyanamide, the marker is slightly associated with a longer remission ($p = 0.082$, trend), a longer time to relapse ($p = 0.063$, trend) and a longer time to recurrence to AD ($p = 0.083$, trend). For placebo, DAT rs27072, on the contrary, is associated with a shorter time to to recurrence to AD ($p = 0.066$, trend). For placebo, DRD2 rs1799732 was associated with a shorter remission ($p = 0.001$), a shorter time to relapse ($p = 0.018$), and a shorter time to recurrence to AD ($p = 0.001$). **Conclusion.** Preliminary pharmacogenetic markers of the efficacy of alcohol dependence treatment have been identified in genes that control dopaminergic neurotransmission. After independent validation, the obtained genetic markers may be used for pharmacogenetic stratification of patients in order to select the optimal treatment options for alcohol dependence.

Keywords: alcohol dependence, pharmacotherapy, aversive medications, 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: ksenia@med122.com; ; <https://orcid.org/0000-0003-1797-1121>

Vadim M. Brodyansky — e-mail: vb2001@yandex.ru

Vladimir A. Berntsev — e-mail: berntsev@go.ru

Evgenia P. Skurat — e-mail: skuratevgenia@gmail.com ; [https:// orcid.org/ 0000-0001-9734-5344](https://orcid.org/0000-0001-9734-5344)
Evgeny M. Krupitsky — e-mail: kruenator@gmail.com [https:// orcid.org/0000-0002-0529-4525](https://orcid.org/0000-0002-0529-4525)

To cite this article: 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. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:1:115-130. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-833>. (In Russ.)

Conflict of Interest: Alexander O. Kibitov and Evgeny M. Krupitsky are deputy editors-in-chief

Алкогольная зависимость (АЗ) является хроническим мультифакториальным полигенным заболеванием наследственного предрасположения с высоким уровнем генетического влияния [6]. АЗ поражает в течение жизни до 10-12% популяции, и является одним из важных факторов инвалидизации, повышения уровня смертности, высокого риска развития ряда соматических заболеваний. Затраты на лечение пациентов с АЗ составляют значительную долю государственных расходов на здравоохранение [65]. Важнейшим условием снижения затрат на лечение является повышение эффективности терапии АЗ. Основными проблемами терапии АЗ являются низкий уровень комплаенса, высокие частоты срывов и рецидивов заболевания, в целом низкая эффективность психофармакотерапии [13]. Хорошо известно, что стойкой ремиссии длительно — 12 и более месяцев достигают только 10–12% пациентов [13,18,50].

Отмечается значительная вариабельность терапевтического эффекта, не связанная с полом, возрастом, возрастом манифеста, длительностью заболевания, а также с вариантами психофармакотерапии, дозировками и схемами приема препаратов, что дает основания предполагать важную роль генетических и фармакогенетических механизмов в формировании этой вариабельности [5;42]. Актуальным направлением повышения эффективности терапии является поиск возможностей индивидуализации терапии АЗ на основе генетических маркеров [5; 14; 40].

Официально одобренными препаратами для лечения АЗ являются дисульфирам, цианамид, налтрексон и акампрокат, эффективным также признается актиконвульсант топирамат [50]. На сегодняшний день проведено единственное и первое в своем роде фармакогенетическое полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) эффективности терапии АЗ, включающее анализ применения акампросата и налтрексона [26]. В связи с большими трудностями проведения подобных исследований, связанными прежде всего с гетерогенностью выборок, различиями в дизайне исследований и частой невозможностью стандартизации схем терапии для получения гомогенных информативных фенотипов для проведения корректных фармакогенетических GWAS, актуальным остается применение подхода с использованием генов-кандидатов [5;42].

В результате интенсивного изучения биологических механизмов формирования болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ)

и, прежде всего, алкоголя, установлено, что их патофизиологической основой являются нарушения обмена нейромедиатора дофамина (ДА) в мезокортиколимбической системе головного мозга — важнейшей части системы «награды» мозга (reward system) [1;4;64]. Система награды имеет высокий уровень генетического контроля и принимает активное участие в формировании поствосстановительных расстройств, сопровождающих актуализацию патологического влечения к ПАВ и увеличивающих риск срыва, а также в механизмах регуляции ответа на стресс, и влияния стрессоров на риск развития как самого аддиктивного поведения, так и на риск срыва и рецидива аддиктивных расстройств [6].

Гены, контролирующие ДА нейромедиаторную систему, являются важнейшими для исследования механизмов формирования болезней зависимости от ПАВ и эффективности их терапии [6,31;37]. Учитывая физиологическую близость, взаимный контроль, модулирующие влияния и множественные взаимосвязи дофаминовой и эндогенной опиоидной систем головного мозга [34], логично рассматривать полиморфизмы генов этих систем в комплексе.

Фармакогенетические исследования эффективности терапии химической аддикции также выявляет значительный вклад генов, контролирующих ДА нейромедиацию [7,16,56]. Фармакогенетический анализ на основе патогенетически обоснованной генетической панели, включающей полиморфные варианты ключевых генов системы дофамина и эндогенной опиоидной системы, а также генов — непосредственных мишеней препаратов, может быть полезен для генетической стратификации пациентов в отношении эффективности терапии [5]. Ранее в исследованиях с применением патогенетически обоснованной генетической панели, мы показали, что полиморфные варианты генов ДА системы ассоциированы с показателями ремиссии у пациентов с АЗ [21] и эффективностью терапии АЗ, в частности с использованием препарата прегабалин [7].

Методы лечения пациентов с АЗ продолжают развиваться по мере появления результатов новых исследований эффективности терапии и совершенствования терапевтических методик, уже внедренных в практику. Однако, ни один из современных подходов еще не доказал свое превосходство среди прочих вариантов лечения [50].

Одним из известных и традиционных направлений психофармакотерапии АЗ является сенситизирующая терапия, основанная на при-

менении средств, резко повышающих чувствительность организма к спиртным напиткам, что приводит к затруднению или невозможности употребления алкоголя [50]. В результате применения сенсibilизирующей терапии при употреблении пациентом алкоголя у него развиваются токсические эффекты этанола, что приводит к формированию «условно-рефлекторных» реакций избегания употребления алкоголя. Два основных препарата с сенсibilизирующим эффектом – дисульфирам (антабус) и цианамид, остаются одними из самых распространенных лекарственных средств для стабилизации ремиссии и профилактики рецидивов при алкогольной зависимости с умеренной эффективностью. [27;47]. Эти препараты имеют близкие, но не одинаковые фармакологические механизмы.

Дисульфирам, впервые одобренный для лечения АЗ в 1949 году [61] является необратимым (неконкурентным) ингибитором фермента альдегиддегидрогеназы, который метаболизирует ацетальдегид, токсичный метаболит алкоголя. В результате приема дисульфирама на фоне употребления алкоголя концентрация ацетальдегида быстро увеличивается и вызывает реакцию «дисульфирам-этанол», характеризующуюся тошнотой, покраснением кожи, рвотой, потливостью, гипотензией, учащенным сердцебиением и, в редких случаях, серьезными реакциями, включая сердечно-сосудистый коллапс. [47].

Дисульфирам также ингибирует важнейший элемент дофаминовой нейромедиаторной системы – фермент дофамин-бета-гидроксилазу (dopamine beta hydroxylase, DBH), конвертирующий дофамин (ДА) в норадреналин (НА) [24], что может существенно влиять на функционирование ДА нейромедиации и изменять эффективность терапии АЗ. Важнейшей функцией DBH считается «сопряжение» НА и ДА нейромедиаторных систем в норме и патологии, что особенно важно в связи важной ролью системы норадреналина в формировании тяжелых соматических симптомов синдрома отмены алкоголя [6]. Цианамид является обратимым (конкурентным) ингибитором фермента альдегиддегидрогеназы, но не ингибирует фермент DBH.

Отмечается, что терапевтические эффекты дисульфирама в значительной мере зависят от ряда факторов, среди которых наиболее важными признаны установка больного на трезвость и контроль приверженности терапии (комплаенса) в отношении регулярного приема препаратов согласно назначениям лечащего врача со стороны родственников или ближайшего окружения [27,28]. Эффективность дисульфирама продемонстрирована в отдельных исследованиях, в особенности в случае контроля приверженности терапии (supervised disulfiram) [27,28;47]. Однако в большинстве исследований [66] и мета-анализов [45;50] отмечается, что эффективность дисульфирама нельзя считать доказанной (в основном, в силу низкого уровня приверженности терапии), а сам препарат был изначально зарегистрирован на

основании своих фармакологических свойств в то время, когда требования к доказательности научных исследований были сравнительно невысоки.

Метаанализы, которые рассматривают исследования, посвященные эффективности дисульфирама в отношении стабилизации ремиссии при АЗ [45;50,61], указывают на методологические проблемы дизайна проведенных исследований, включая отсутствие ослепления, рандомизации, измерения приверженности лечению. В целом, результаты исследований, свидетельствуют об умеренной эффективности дисульфирама без проведения поддерживающей психотерапии и строгого контроля комплаенса.

Исследования цианамида весьма ограничены и большинство из них имеет сравнительно невысокий уровень доказательности [25]. В единственном двойном слепом рандомизированном исследовании цианамида [55.], положительный эффект препарата был продемонстрирован на небольшой выборке из 26 подростков с АЗ. В силу ограниченности доказательной базы цианамид зарегистрирован как средство лечения АЗ только в некоторых странах Европы и СНГ, но не в США. В отечественной наркологии было проведено несколько сравнительных исследований дисульфирама и цианамида [2;3]. Во всех этих исследованиях отмечалась большая эффективность цианамида по сравнению с дисульфирамом, однако уровень доказательности этих работ был относительно невысоким: все исследования были открытыми.

Таким образом, в научной наркологии отсутствовали корректные доказательные сравнительные исследования эффективности и переносимости цианамида и дисульфирама, что и послужило для нас основанием провести двойное слепое рандомизированное сравнительное плацебо-контролируемое исследование с двойной маскировкой эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии АЗ [15]. По результатам этого исследования мы показали, что ведущую роль в определении эффективности сенсibilизирующей терапии играет контроль приверженности терапии. Показана большая эффективность цианамида по сравнению с плацебо в стабилизации ремиссии. Эффективность дисульфирама в сравнении как с цианамидом, так и с плацебо, даже при хороших установках на трезвость и контроле приверженности терапии, остается статистически не доказанной. Не выявлено влияния исследуемых препаратов на влечение к алкоголю.

С учетом высокого уровня межиндивидуальной вариабельности терапевтического эффекта и существенного вклада (45-60%) генетических факторов в этиологию и патогенезе АЗ [6], вероятно, имеются генетические маркеры, связанные с эффективностью сенсibilизирующей терапии АЗ. Убедительных данных о влиянии генов систем биотрансформации (фармакокинетики) на эффективность фармакотерапии дисульфирамом и цианамидом для стабилизации ремиссии при АЗ не имеется и, возможно, генетические различия в фармакодинамических системах могут оказаться

критическими в плане влияния на эффективность фармакотерапии, причем эти эффекты могут быть разными у цианамида и дисульфирама за счет различия в фармакологических мишенях.

В качестве гипотезы нашего исследования мы предположили, что: 1) эффективность дисульфирама и цианамида может быть различна в связи с тем, что дисульфирам, в отличие от цианамида, активно изменяет функционирование ДА нейромедиации; 2) различия в эффективности могут быть связаны с генетическими полиморфизмами генов, контролирующих ДА нейромедиацию; 3) возможно выявление общих или специфических генетических маркеров эффективности двух препаратов сенсibiliзирующей терапии алкогольной зависимости.

Генетическая панель исследования сформирована на основе патогенетического подхода, с включением полиморфных вариантов генов, контролирующих важнейшие звенья дофаминовой нейромедиации — рецепторы дофамина 2 и 4 типа, белок-трансмембранный переносчик дофамина, ферменты дофамин-бета-гидроксилаза и катехол-орто-метил-трансфераза, а также ряд полиморфизмов в генах эндогенной опиоидной системы [6].

В качестве генетического маркера, связанного с непосредственной фармакологической мишенью изучаемых препаратов, был выбран генетический полиморфизм rs1789891 в генетическом кластере альдегиддегидрогеназы (ADH gene cluster), находящийся между генами ADH1B и ADH1C, найденный в масштабном полногеномном GWAS исследовании АЗ. Лocus продемонстрировал полногеномную значимость [$P = 1.27E-8$, $OR=1.46$] и находится в полном сцеплении с функциональным маркером Arg272Gln в гене ADH1C ($P=1.24E-7$, $OR=1.31$), который модифицирует уровень окисления этанола в ацетальдегид *in vitro* [39]. В другом исследовании маркер rs1789891 продемонстрировал ассоциацию с объемами потребления алкоголя и сроками срыва после терапии у пациентов с АЗ [21].

Цель исследования: провести анализ ассоциации фармакогенетических маркеров на основе патогенетической панели с показателями эффективности дисульфирама и цианамида для стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы исследования

Фармакогенетическое исследование было проведено на основе двойного слепого рандомизированного сравнительного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости дисульфирама и цианамида в терапии синдрома зависимости от алкоголя, подробное описание дизайна и методологии было опубликовано ранее [15]. Важным преимуществом исследования является строгий подход к формированию клинических фенотипов в рамках оценки эффективности терапии, проспективный дизайн, позво-

ляющий оценить истинные эффекты терапии и анализ амбулаторного контингента пациентов в естественных условиях их жизни.

Пациенты и группы терапии. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с отрицательным тестом на алкоголь в выдыхаемом воздухе, имевшие диагностированную согласно критериям МКБ-10 алкогольную зависимость (АЗ) и воздерживавшиеся от употребления алкоголя не менее 7 дней (купированный синдром отмены алкоголя). Участники исключались из исследования в случае рецидива АЗ, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного пьянства — четырех и более дней «тяжелого пьянства» подряд (согласно международным стандартам «тяжелое пьянство» — heavydrinking — 5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин, и 4 и более — для женщин), а также в случае пропуска трех и более визитов подряд.

После включения в исследование пациенты были в случайном порядке распределены (рандомизированы) в три группы. Первая группа получала курс дисульфирама (500 мг один раз в сутки) и плацебо цианамида (группа «дисульфирам»), вторая — плацебо дисульфирама и цианамид (75 мг два раза в сутки) (группа «цианамид»), третья — плацебо дисульфирама и плацебо цианамида (группа «плацебо»). Исследователи, врачи и другой персонал, участвующий в исследовании, так же, как и пациенты, не знали о принадлежности испытуемого к той или иной группе лечения.

Исследуемые препараты назначались на 3 месяца (12 недель), в течение которых испытуемые еженедельно должны были посещать исследовательский центр для контроля ремиссии, приверженности фармакотерапии (по наличию флуоресцентного рибофлавинового маркера в моче и по количеству непринятых лекарств), для клинических и психометрических оценок, а также для еженедельных сеансов психотерапии. Всем больным (независимо от группы терапии) на каждом из еженедельных визитов проводился стандартизированный курс рациональной психотерапии в соответствии с руководством по консультированию наркологических больных [57].

Показатели эффективности терапии. В качестве основного показателя эффективности терапии учитывали длительность (в неделях) удержания пациентов в программе терапии (в ремиссии), выбывание из программы терапии по любой причине считали негативным исходом. Вторичные показатели эффективности: 1) время до срыва (дни); 2) время до рецидива (дни).

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

участников обеспечивалась использованием защищенных кодами компьютеров и баз данных, вся информация о пациентах в базе данных была закодирована, а имена и фамилии нигде не упоминались, кроме информированного согласия.

Генетические исследования. Генетическое исследование выполнялось путем генотипирования ДНК участников исследования, выделенной фенол-хлороформным методом из биоматериала (венозная кровь), по полиморфным локусам генов в составе генетической панели исследования (Табл.1). Забор пробы биоматериала проводили при включении пациента в исследование.

Генотипирование ДНК проводили методами аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для однонуклеотидных замен (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) и стандартной ПЦР для полиморфизмов типа переменного числа tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat, VNTR) с последующей электрофоретической детекцией в 2% агарозном геле. Анализ результатов электрофореза осуществляли на геледокументирующей системе GelDocXR+ (BioRad, США). Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров проводился ООО «ДНК-синтез» (Россия). Исследование проведено с использованием генетической панели, состоящей из 15 полиморфных локусов в 9-ти генах (Табл.1). Названия аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) соответствовали замене нуклеотидов, для полиморфизма *DRD4* exon 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).

Дизайн фармакогенетического исследования. После проведения генотипирования, все участники были разделены на две генетические группы в рамках доминантной модели по каждому из полиморфизмов в рамках генетической панели отдельно: носители минорного аллеля (гомозиготы и гетерозиготы) и гомозиготы по мажорному аллелю. 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 в рамках доминантной модели 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, соответствующих критериям МКБ-10 «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2x) давностью не менее 1 года, из них 85,7% (150 человек) соответствовали всем критериям включения, не имели ни одного критерия невключения, дали добровольное согласие на участие в исследовании. Эти пациенты были включены в исследование и составили когорту исследования, средний возраст — $40,65 \pm 1,09$ лет, доля женщин составила 19,3% (29 чел.). Участники исследования были случайным образом распределены (рандомизированы) в одну из трёх групп терапии. Количество пациентов в каждой из групп составило 50 чел. Группы терапии после рандомизации не различались по социо-демографическим и клиническим переменным [15].

Полученные в результате генотипирования частоты аллелей и генотипов соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, частоты минорных аллелей соответствуют среднепопуляционным для европейской популяции. По результатам генотипирования были сформированы генетические группы в рамках доминантной модели и проведено сравнение участников генетических групп по показателям эффективности терапии с использованием анализа выживаемости Каплана-Мейера.

По результатам фармакогенетического исследования были выявлены разнонаправленные эффекты генетических маркеров в генах дофаминовой нейромедиаторной системы в отношении показателей эффективности терапии зависимости от алкоголя. (Табл.2). Не выявлено эффектов полиморфизмов в генах опиоидных рецепторов, фермента катехол-орто-метилтрансферазы и в генетическом кластере фермента альдегиддегидрогеназы.

Группа «дисульфiram». Выявлена ассоциация генетического полиморфизма rs1108580 в гене дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*). с большим временем удержания в программе только в группе «дисульфiram» ($p=0,053$). Напротив, маркер риска *DRD4* 48 bp в гене дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с меньшим временем удержания в программе в группе «дисульфiram» ($p=0,006$).

Группа «цианамид». Выявлено два маркера в гене белка-переносчика дофамина (*DAT*). Маркер *DAT* rs27072 в группе «цианамид» является прогностическим и ассоциирован со всеми показателями эффективности терапии: с длительным временем удержания в программе лечения ($p=0,082$, тренд), большим временем до срыва ($p=0,063$) и большим временем до рецидива ($p=0,083$, тренд). Маркер риска *DAT* VNTR 40 bp ассоциирован с меньшим временем удержания в программе ($p=0,006$) и быстрым рецидивом ($p=0,045$) только в группе «цианамид». Маркер риска *DRD4* 120 bp в гене дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с меньшим временем до срыва в группе «цианамид» ($p=0,063$).

Таблица 1. Генетическая панель исследования.
Table 1. The genetic panel of the study

№ п\п	продукт гена (ген)	Полиморфизм
	Опиоидный рецептор типа мю (μ) (OPRM1)	rs1799971 (A118G,AsnAsp)
	Опиоидный рецептор типа каппа (OPRK1)	rs6473797 (C>T)
	Фермент катехол-орто-метил-трансфераза (COMT).	rs4680 (Val158Met вэкзоне II)
	Дофаминовый рецептор 4 типа (DRD4);	DRD4экзон III 48 bp VNTR (DRD448)
		rs1800955 (5' промотер -521C/T, DRD4_521),
		rs 4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, DRD4_120)
	Дофаминовый рецептор 2 типа (DRD2)	rs 6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, DRD2_NcO),
		rs 1799732 (5' промотер -141C Ins\Del, DRD2_141C),
		rs 6277 (C957T, DRD2_957)
	Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1)	rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T(бывшийTaq IA DRD2, DRD2_Taq I);
	Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (DBH);	rs1611115 (-1021 C/T)
		rs1108580 (444 G\A)
	Белок-переносчик (трансмембранный транспортер) дофамина (SLC6A3, DAT1),	экзон III 40 bp VNTR (DAT_40)
		rs 2702 (C/T 3'UTRэкзонXV
	ADH cluster	rs1789891

Группа «плацебо». Маркер *DAT* rs27072 в гене в гене белка- переносчика дофамина в группе «плацебо», в отличие от группы «цианамид», ассоциирован с меньшим временем до рецидива ($p=0,066$, тренд). Маркер риска *DRD4* rs1800955 в гене дофаминового рецептора типа 4 ассоциирован с меньшим временем до срыва в группе «плацебо» ($p= 0,05$).

Обсуждение результатов

В нашем исследовании выявлены ряд генетических маркеров, ассоциированных с эффективностью двух препаратов сенсibiliзирующей терапии алкогольной зависимости- дисульфирама и цианамид, а также обнаружены генетические маркеры эффективности терапии для пациентов, получавших плацебо.

При анализе фармакогенетических маркеров эффективности терапии по группам терапии в рамках сравнительного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования можно сделать несколько важных выводов.

Эффект дисульфирама в наименьшей степени связан с генетическими маркерами, и генетические маркеры влияют на оценку эффективности только по времени удержания в программе, независимо от причин выбывания. Выявлена ассоциация с маркером в гене вторичной фармакологической мишени препарата- фермента дофамин-бета-гидроксилазы, а также с маркером в гене дофаминового рецептора типа 4.

Эффект цианамид в большей степени, чем дисульфирама, связан с генетическими маркерами как на уровне удержания в программе терапии, так и на уровне времени до срыва и рецидива. Ассоциация обнаружена для маркеров в генах белка-переносчика дофамина и дофаминового рецептора типа 4.

Эффект плацебо также связан с генетическими маркерами в отношении как удержания в программе терапии, так и на уровне времени до срыва и рецидива. Выявлена ассоциация с маркерами в генах белка-переносчика дофамина и дофаминового рецептора типа 4, а также в гене дофаминового рецептора типа 2.

Важно отметить, что все генетические маркеры находятся в генах, контролирующих функционирование дофаминовой нейромедиаторной системы, что может быть подтверждением ключевой роли дофаминовой нейромедиации в формировании ответа на терапию при АЗ, независимо от вариантов психофармакотерапии. Ранее мы показали, что у пациентов с АЗ полиморфизмы генов системы дофамина ассоциированы с разным уровнем социальной адаптации (образование, трудовой статус), которая в определённой мере отражает мотивационные черты пациентов, с клинико-динамическими проявлениями АЗ (ранний возраст начала заболевания, псевдозапойный тип течения) и с семейной отягощённостью по наркологическим заболеваниям, что подтверждает значение нарушений ДА нейромедиации в системе награды мозга как базового механизма формиро-

Таблица 2. Выявленные фармакогенетические маркеры эффективности терапии
Table 2. Identified pharmacogenetic markers of the efficacy of alcohol dependence treatment

Продукт гена, (ген), полиморфный маркер	Генетические группы	Дисульфирам (N=50)	Цианамид (N=50)	Плацебо (N=50)	P (Log Rank (Mantel-Cox))	Минорный аллель, направление эффекта
Длительность удержания в программе лечения (недели (SE))						
Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (DBH) rs1108580	G (GG+GA)	8,67(0,67)			0,053	G, протективный
	AA	5,86 (1,13)				
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4) VNTR48 bp	L (LL+LS)	6,09 (0,97)			0,006	L, маркер риска раннего выбывания
	SS	8,97 (0,69)				
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) VNTR 40 bp	A9 (A9\A9+ A9\A10		7,67(0,88)		0,043	A9, маркер риска раннего выбывания
	A10\A10		9,68 (0,90)			
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) rs27072(Msp I)	T (TT+TC)		10,50 (0,95)		0,082	T, протективный
	CC		8,00 (0,77)			
Дофаминовый рецептор тип2 (DRD2) rs1799732 (-141C)	Del (Del. Del+Del.C)			3,67 (0,76)	0,001	Del, маркер риска раннего выбывания
	CC			7,69 (0,76)		
Время до срыва (дни(SE))						
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) rs27072(Msp I)	T (TT+TC)		68,70 (7,55)		0,063	T, протективный
	CC		47,63 (5,61)			
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4)120 bp	S (SS+SL)		40,00 (8,76)		0,063	S, маркер риска быстрого срыва
	LL		57,20 (5,53)			
Дофаминовый рецептор тип 4 (DRD4) rs1800955 (-521 c(t)	C (CC+CT)			36,84 (6,41)	0,05	C, маркер риска быстрого срыва
	TT			60,50 (9,60)		
Дофаминовый рецептор тип2 (DRD2) rs1799732 (-141C)	Del (Del.Del+ Del.C)			24,78 (8,16)	0,018	Del, Маркер риска быстрого срыва
	CC			50,12 (6,58)		
Время до рецидива (дни(SE))						
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) VNTR 40 bp	A9 (A9\A9+ A9\A10		50,33 (6,60)		0,045	A9, маркер риска быстрого рецидива
	A10\A10		66,63 (6,73)			
Белок-трансмембранный переносчик дофамина (SLC6A3,DAT1) rs27072(Msp I)	T (TT+TC)		(72,60 (7,22)	37,82 (7,49)	цианамид 0,083 Плацебо 0,066	T Цианамид протективный T Плацебо — Маркер риска быстрого рецидива
	CC		53,23 (5,79)	58,11 (7,03)		
Дофаминовый рецептор тип2 (DRD2) rs1799732 (-141C)	Del (Del.Del+Del.C)			24,78 (8,16)	0,001	Del Маркер риска быстрого рецидива
	CC			56,39 (5,93)		

вания АЗ и важнейшего модулятора преморбидных личностных черт.[11].

Единственный маркер, расположенный в гене фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH)—непосредственной мишени дисульфирама, ассоциирован с большей эффективностью дисульфирама, но не цианамидом или плацебо, так как именно дисульфиром, в отличие от цианамидом является ингибитором этого фермента. Важно, что этот эффект имеется только для времени удержания в программе терапии, но не наблюдается при анализе времени до срыва и времени до рецидива. Вероятно, выбывание из программ терапии у носителей этого маркера чаще происходит по другим причинам.

Фермент DBH конвертирует дофамин (ДА) в норадреналин (НА). Уровень активности фермента регулирует действующие в ЦНС концентрации ДА и осуществляет контроль над депо нейромедиатора по принципу обратной связи. В то же время, DBH является стартовым ферментом цепи синтеза НА, важнейшего нейромедиатора, обеспечивающего взаимодействие системы подкрепления и нейроэндокринной системы. Полиморфизм rs1108580 может быть потенциально функциональным и влиять на уровень экспрессии гена [23]. В нашем предыдущем исследовании[11] маркер DBH rs1108580 у пациентов с АЗ оказался протективным маркером в отношении семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям, которая представляет собой мощный фактор риска развития АЗ [6]. Ранее мы показали, что этот полиморфизм связан с динамикой развития АЗ: у носителей генотипа GG ускорено развитие СОА с момента начала злоупотребления алкоголем по сравнению с генотипом AA, у носителей генотипа AG злоупотребление алкоголем и СОА развиваются раньше, чем у носителей генотипа AA при начале первых проб алкоголя в возрасте около 15 лет [9]. В нашем предыдущем фармакогенетическом плацебо-контролируемом исследовании эффективности прегабалина для лечения АЗ DBH rs1108580 GG оказался генетическим маркером количества дней тяжелого пьянства [7]. Вероятно, пациентам с АЗ—носителям протективного маркера—аллеля G целесообразно назначать дисульфиром, а не цианамид при проведении десенсибилизирующей терапии.

В гене белка—переносчика дофамина (DAT) обнаружены маркеры с разнонаправленными эффектами в зависимости от принимаемого препарата. У пациентов—носителей аллеля A9 полиморфизма DAT VNTR 40 bp, принимавших цианамид, зафиксировано достоверное снижение времени удержания в программе терапии и быстрый рецидив АЗ, но не срыв. Вероятно, выбывание из программы у этих пациентов происходило чаще по причине рецидива АЗ.

Белок-переносчик (транспортёр) ДА обеспечивает трансмембранный механизм обратного захвата ДА из синаптической щели, его функция связана с лимитированием времени и пространственных эффектов синаптической ДА нейромед-

дации. Согласно многочисленным исследованиям, ген DAT (SLC6A3) связан с множеством нейropsychиатрических и неврологических расстройств [59], в том числе с АЗ [63].

Полиморфизм DAT VNTR 40 bp ассоциирован с тяжелыми осложнениями синдрома отмены алкоголя [44;63], с семейной отягощенностью по АЗ[8], ранним возрастом начала систематического злоупотребления алкоголем, короткой длительностью ремиссий и выраженной терапевтической резистентностью у пациентов с АЗ [6]. Ранее мы показали, что DAT VNTR 40 bp был ассоциирован с повышенным риском формирования псевдозапойной формы потребления алкоголя [11].

Данные метаанализа подтверждают тот факт, что DAT VNTR 40 bp A9 аллель у человека связан с повышенной активностью белка DAT в стриатуме, не зависимо от наличия или отсутствия психиатрического\наркологического диагноза [33], а также влияет на функционирование префронтальной коры[29], что на клиническом уровне выражено в способности контроля над импульсивным поведением. У пациентов с АЗ—носителей A9, влечение к алкоголю в условиях лабораторного эксперимента после приема первичной дозы алкоголя более выражено [20].

Кроме того, по данным фМРТ у носителей A9 нет связи между чувствительностью к награде (reward sensitivity) как черты личности и активностью стриатума, связанной с наградой (reward-related activity) в процессе предвкушения награды, в то время, как у гомозигот A10/A10 обнаруживается выраженная положительная связь между ними[41], что, вероятно, может отражаться на интенсивности влечения к алкоголю, скорости формирования АЗ и трудностями в поддержании ремиссии.

Другой маркер в гене DAT rs27072 продемонстрировал противоположные эффекты на уровне тенденции в зависимости от варианта терапии: носители этого маркера, получавшие цианамид дольше удерживались в программе терапии, и срыв и рецидив у них наблюдались позже. Если же они получали плацебо, то, напротив, рецидив у них наблюдался раньше.

В экспериментах *in vitro* показано, что минорный аллель Т полиморфизма DAT rs27072 связан с более активным вариантом белка-переносчика ДА [58]. Ранее мы показали, что у пациентов с АЗ DAT rs27072 обнаружил ассоциацию с семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям [11], и что аллель Т rs27072 у мужчин связан с возрастом первых проб алкоголя и увеличивает риск тяжелых осложнений СОА в виде сочетания делирия и судорожных припадков, но только при наличии у пациента семейной отягощенности по АЗ [10].

Вероятно, большая активность белка-переносчика дофамина связана с активацией ДА нейромедиации до начала первых проб алкоголя, повышает риск тяжелых осложнений СОА и имеет отношение к семейной агрегации АЗ, что может приводить к быстрым рецидивам при применении

психотерапии без фармакологической поддержки. Большая эффективность цианамида может быть связана с повышенной чувствительностью таких пациентов с негативным эффектом препарата. Вероятно, для носителей этого фармакогенетического маркера назначение цианамида будет более эффективно, чем применение дисульфирама.

В нашем исследовании обнаружены односторонние эффекты с ухудшением результатов терапии для трех разных полиморфных локусов в структуре гена дофамина рецептора типа 4 (DRD4), специфичные для разных групп терапии. Дофаминовый рецептор типа 4 (DRD4) является основным акцептором нейронального импульса в дофаминовой нейротрансмиттерной системе, он расположен на терминали нейрона, принимающего нервный импульс, и опосредует эффекты дофамина как нейромедиатора. DRD4 экспрессирован на высоких уровнях в префронтальной коре и является доминирующим ДА рецептором, локализованным в этой области мозга.

Согласно данным многочисленных исследований, ген *DRD4* широко вовлечен в механизмы физиологии поведения, психопатологии, реакции на психофармакотерапию [6].

Ген *DRD4* представляет собой один из самых вариативных по структуре генов, что связано в основном с наличием полиморфного сайта в экзоне 3 (*DRD4* 48 VNTR), где последовательность из 48 пар нуклеотидов повторяется от 2 до 11 раз, что отражается на структуре белка рецептора, но не приводит к изменению его аффинности [48]. Наиболее частыми являются варианты A7 и A4 (семь и четыре повтора). В большинстве исследований принято обозначать все аллели с количеством повторов < 7 как короткие (S), а все аллели с количеством повторов 7 и более как длинные (L), причем среди последних максимальная частота именно A7. Полиморфные варианты рецептора отличаются структурой третьей внутриклеточной петли, но снижение аффинности к дофамину показано только для варианта 4.7. [54], также имеются доказательства влияния варианта 4.7. на уровень экспрессии гена [60]. Имеются доказательства существенной ассоциации варианта A7 с импульсивностью и нарушениями контроля импульсов, при этом наиболее устойчивые ассоциации были установлены между вариантом 4.7. и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [35]. Согласно данным обширного мета-анализа, подтверждена ассоциация *DRD4* 48 с чертой личности «поиск новизны» (novelty-seeking) [43], выраженность которой считается важным предиктором риска развития аддиктивного поведения и раннего срыва и рецидива в процессе терапии A3 [38].

В нашем исследовании пациенты-носители минорного варианта *DRD4* 48 L (все аллели с количеством повторов 7 и более, фактически носители варианта A7), получавшие дисульфирам, достоверно быстрее выбывали из программы лечения, что можно объяснить, вероятно, за счет большей

выраженности импульсивности и сниженной способности таких лиц к поведенческому контролю. Наши данные соотносятся с результатами мета-анализа данных 28 исследований об ассоциации полиморфизма *DRD4* 48 bp VNTR с алкогольной зависимостью (A3) показал, что аллель L ассоциирован с большей тяжестью A3, большей длительностью запоев и большим количеством дней употребления алкоголя [30].

Другой важный полиморфизм — последовательность повторов размером в 120 нуклеотидных пар в 5'-регуляторной области гена *DRD4* (*DRD4* 120bp), предполагают, что он может изменять транскрипционную активность гена [32], например, в экспериментах *in vitro* было обнаружено, что вариант с одним повтором (S-аллель) имеет более высокую транскрипционную активность, чем вариант с двумя повторами (L аллель) [49]. В нашем исследовании у носителей минорного S-аллеля с одним повтором, получавших цианамид, имеется тенденция на границе значимости к более быстрому срыву, что также можно объяснить эффектами повышенной экспрессии гена *DRD4*, проявляющимися в виде нарушений контроля импульсов, способствующим быстрому срыву на фоне терапии.

Еще один полиморфизм в гене *DRD4*—rs1800955 (-521 C/T) расположен в промоторной области гена и может влиять на уровень экспрессии гена. Согласно полученным нами данным, у носителей минорного аллеля C, получавших плацебо, срыв происходил достоверно быстрее. Эти результаты хорошо объясняются известными данными о связи этого полиморфизма с чертами личности, в частности с зависимостью от вознаграждения [19]. Выявлена связь этого полиморфизма с эффективностью управляющих функций префронтальной коры головного мозга [53], а также с импульсивностью и рядом черт, связанных с импульсивностью [22].

Мы обнаружили эффекты только одного из маркеров в гене дофамина рецептора 2 типа (*DRD2*). Дофаминовый рецептор *DRD2* в значительном количестве выявляется в лимбической системе головного мозга и играет важную роль в функционировании центральной нервной системы. *DRD2* считается ауторецептором к дофамину (ДА), он расположен на терминали нейрона, передающего нервный импульс и регулирует концентрацию ДА в синаптической щели. Описана ведущая роль *DRD2* в запуске и регуляции системы обратной связи посредством каскада внутриклеточных мессенджеров всех уровней, включая факторы регуляции транскрипции генов. Показано участие *DRD2* в регуляции экспрессии нескольких генов ДА системы, прежде всего гена тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза всего семейства катехоламинов. Ген *DRD2* считается одним из важнейших в генетике аддикций в целом и A3, в частности [6].

Мы обнаружили эффект маркера риска *DRD2* rs1799732 (-141C). Локус находится в промоторе гена и может влиять на его экспрессию. В нашем

исследовании носители минорного аллеля DEL, получавшие плацебо, имели достоверно более высокий риск низкой эффективности терапии по всем трем оценкам эффективности: быстрее выбывали из программы терапии, у них быстрее развивался срыв и рецидив АЗ.

Основная масса результатов обнаруживает ассоциацию преимущественно в азиатских популяциях с шизофренией [67], и АЗ[51], а также с эффективностью терапии шизофрении антипсихотиками [52]. Имеются данные фМРТоб ассоциации DRD2 rs1799732 с модуляцией нейрональных процессов в структурах мозга у лиц с злоупотреблением алкоголем и с АЗ, лежащих в основе ингибирования реакции и процессов самоконтроля и могут быть связаны с импульсивным поведением[36]. Кроме того, показаны ассоциации этого локуса с чертой личности «самонаправленность» у мужчин [62], а также с выраженностью «отстраненности» и «отсутствия уверенности в себе» у здоровых лиц [46]. Все эти эффекты могут быть важны при формировании ремиссии и в разных сочетаниях и комбинациях оказывать существенное влияние на результат терапии, особенно в ситуации применения плацебо на фоне стандартизированной психотерапии. В целом, генетические эффекты в отношении черт личности являются важным элементом формирования комплекса условий для общего уровня риска его развития на основе высокого генетического риска и оказывают значительные эффекты на эффективность терапии психических расстройств в рамках современного понимания биопсихосоциальной модели психических расстройств в целом и аддикций в частности [17].

Важно, что не выявлены маркеры с идентичным эффектом как для дисульфирама, так и для цианамиды и плацебо. Однако, имеются маркеры, специфичные для дисульфирама (DBH rs1108580 и DRD4 48 bp), цианамиды (DAT VNTR 40 bp и DRD4 120 bp) и плацебо (DRD2 rs1799732). Имеется маркер с противоположными эффектами DAT rs27072: 1) как маркер риска быстрого срыва для плацебо и, 2) напротив, протективный маркер в отношении быстрого срыва для цианамиды.

Таким образом, в результате сравнительного двойного слепого плацебо-контролируемого фармакогенетического исследования эффективности дисульфирама и цианамиды в терапии алкогольной зависимости мы выявили ряд генетических маркеров, ассоциированных с удержанием в программе терапии, а также риском раннего срыва и рецидива заболевания. Все выявленные фармакогенетические маркеры находятся в генах, контролирующих дофаминовую нейромедиацию — патофизиологическую основу аддиктивных расстройств. Для дисульфирама выявлены генетические маркеры, ассоциированные только с удержанием в программе, для цианамиды и плацебо имеются генетические маркеры для удержания в программе терапии, срыва и рецидива. После валидации результатов путем проведения исследования с предварительным генотипированием и стратификацией пациентов на основании наличия фармакогенетических маркеров эффективности сенситизирующей терапии алкогольной зависимости, возможно использование валидных маркеров в клинической практике для выбора вариантов фармакотерапии алкогольной зависимости.

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. Артемчук К.А., Минко А.И., Линский И.В., Кузьминов В.Н., Самойлова Е.С., Голощапов В.В. Сравнительный анализ результатов трёхмесячной сенситизирующей терапии дисульфирамом и цианамидом (Колме). *Український вісник психоневрології* 2010;18(2):81-91. Artemchuk KA, Minko AI, Linskij IV, Kuz'minov VN, Samojlova ES, Goloshchapov VV. Comparative analysis of the results of three-month sensitizing therapy with disulfiram and cyanamide (Kolme). *Ukrains'kij visnik psihonevrologії* 2010;18(2):81-91. (In Russ.).
3. Винникова М.А., Мохначев С.О., Ненастьева А. Ю., Усманова Н. Н., Козырева А. В., Лобачева А.С., Русинова О.И., Жердева М.А., Пинская Н.В., Сивач Т.В. Терапевтическая эффективность и безопасность цианамиды в сравнении с дисульфирамом при лечении больных с зависимостью от алкоголя: сравнительное открытое рандомизированное мультицентровое клиническое исследование. *Вопросы наркологии*. 2013;(1):46-64. Vinnikova MA, Mokhnachev SO, Nenast'yeva AYu, Usmanova NN, Kozyreva AV, Lobacheva AS, Rusinova OI, Zherdeva MA, Pinskaya NV, Syvach TV. Therapeutic effectiveness and safety of cyanamide comparing with disulfiram in the treatment of alcohol dependent patients: comparative open-labeled randomized multicenter clinical trial. *Voprosy narkologii*. 2013;(1):46-64. (In Russ.).
4. Гриневич В.П., Немец В.В., Крупицкий Е.М., Гайнетдинов Р.Р., Будыгин Е.А. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам. *Обзор 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 mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2022;56(3):13-29. (In Russ.).

- <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>
5. 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.).
 6. Кибитов А.О. Генетические аспекты наркологических заболеваний Москва.: Прометей; 2021.
Kibitov A.O. Geneticheskie aspekty narkologicheskikh zabolevanij Moskva.: Prometej; 2021. (In Russ.).
 7. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупницкий 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.).
 8. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Полиморфизм гена транспортера дофамина (DAT1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью. *Вопросы наркологии*. 2009;3:78-90
Kibitov AO, Voskoboeva EYu, Brodyanskij VM, Chuprova NA, Smirnova EV. Polymorphism of the dopamine transporter gene (DAT1) in patients with alcoholism and heroin addiction with a family history. *Voprosy narkologii*. 2009;3:78-90 (In Russ.).
 9. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Чупрова Н.А. Полиморфные варианты 444 G/A и -1021 C/T гена дофамин-β-гидроксилазы (DBH) изменяют траекторию развития зависимости от алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(5-1): 68–75.
Kibitov AO, Voskoboeva EY, Chuprova NA. The 444G/A and -1021 C/T polymorphisms of the dopamine-beta-hydroxylase gene modulate the trajectory of alcohol dependence development. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(5):68-75.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151155168-75>. (In Russ.).
 10. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шувалов С.А. Сочетание полиморфизма генов DAT и DBH с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости увеличивает риск развития судорожных приступов и алкогольных психозов у мужчин Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(12):68-80
Kibitov AO, Ivashchenko DV, Brodyansky VM, Chuprova NA, Shuvalov SA. Combination of DAT and DBH gene polymorphisms with a family history of alcohol use disorders increases the risk of withdrawal seizures and delirium tremens during alcohol withdrawal in alcohol-dependent men. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(12):68-80.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201611612168-80>. (In Russ.).
 11. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Меркулова Т.В., Крупницкий 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. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2021;31(1):5-19. (In Russ.).
 12. Кибитов А.О., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Воскобоева Е.Ю. Длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью: роль полиморфизма генов дофаминовой системы и степени семейной отягощенности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4-2):51-58.
Kibitov AO, Chuprova NA, Brodyansky VM, Voskoboeva EY. Duration of therapeutic remission alcohol dependence: a role of dopamine system genes polymorphism and family history density. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4-2):51-58.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151154251-58>. (In Russ.).
 13. Крупницкий Е.М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования. *Вопросы наркологии*. 2003;1:51-61.
Krupitsky EM. The use of pharmacological agents to stabilize remissions and prevent relapses in alcoholism: foreign studies. *Voprosy narkologii*. 2003;1:51-61. (In Russ.).
 14. Крупницкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;(4-1):12-20.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20>
Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. *Obozrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(4-1):12-20.

- <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20> (In Russ.).
15. Крупницкий 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>
 16. Крупницкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Палаткин В.Я., Масалов Д.В., Бураков А.М., Романова Т.Н., Сулимов Г.Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантатом налтрексона: фармакогенетический аспект. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4-2):14-23.
Krupitsky EM, Kibitov AO, Blokhina EA, Verbitskaya EV, Brodyansky VM, Alekseeva NP, Bushara NM, Yaroslavtseva TS, Palatkin VY, Masalov DV, Burakov AM, Romanova TN, Sulimov GY, Kosten T, Nielsen D, Zvartau EE, Woody D. Stabilization of remission in patients with opioid dependence with naltrexone implant: a pharmacogenetic approach. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4-2):14-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20151154214-23>
 17. Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Филиппов Д.С., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;(2):3-15.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15>
Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Philippov DS, Kibitov AO, Mazo GE. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for relevant biomedical research. *Obozrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020;(2):3-15. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-3-15>
 18. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупницкий Е.М. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии. *Обзор 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. (In Russ.).
 19. 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>.
 20. Anton RF, Voronin KK, Randall PK, Myrick H, Tiffany A. Naltrexone modification of drinking effects in a subacute treatment and bar-lab paradigm: influence of OPRM1 and dopamine transporter (SLC6A3) genes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(11):2000-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01807.x>.
 21. Bach P, Zois E, Vollstädt-Klein S, Kirsch M, Hoffmann S, Jorde A, Frank J, Charlet K, Treutlein J, Beck A, Heinz A, Walter H, Rietschel M, Kiefer F. Association of the alcohol dehydrogenase gene polymorphism rs1789891 with gray matter brain volume, alcohol consumption, alcohol craving and relapse risk. *Addict Biol*. 2019;24(1):110-120.
<https://doi.org/10.1111/adb.12571>.
 22. 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>.
 23. Barrie ES, Weinshenker D, Verma A, Pendergrass SA, Lange LA, Ritchie MD, Wilson JG, Kuivaniemi H, Tromp G, Carey DJ, Gerhard GS, Brilliant MH, Hebring SJ, Cubells JE, Pinsonneault JK, Norman GJ, Sadee W. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity. *Circ Res*. 2014;115(12):1017-25.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304398>.
 24. 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>
 25. 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>
 26. Biernacka JM, Coombes BJ, Batzler A, Ho AM, Geske JR, Frank J, Hodgkinson C, Skime M, Colby C, Zillich L, Pozsonyiova S, Ho MF, Kiefer F, Rietschel M, Weinshilboum R, O'Malley SS, Mann K, Anton R, Goldman D, Karpyak VM. Genetic contributions to alcohol use disorder treatment outcomes: a genome-wide pharmacogenomics study. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(12):2132-2139.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01097-0>.
 27. Brewer C., Treel D. *Antabuse treatment for alcoholism*. Create Space Independent Publishing Platform: Kindle Edition, 2018.

28. Brewer C. Supervised disulfiram is more effective in alcoholics than naltrexone or acamprosate or even psychotherapy: How it works and why it matters. *Adicciones*. 2005;17(4):285-296.
29. Caldú X, Vendrell P, Bartrés-Faz D, Clemente I, Bargalló N, Jurado MA, Serra-Grabulosa JM, Junqué C. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage*. 2007;37(4):1437-44.
30. Daurio AM, Deschaine SL, Modabbernia A, Leggio L. Parsing out the role of dopamine D4 receptor gene (DRD4) on alcohol-related phenotypes: A meta-analysis and systematic review. *Addict Biol*. 2020;25(3):e12770. <https://doi.org/10.1111/adb.12770>
31. 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. U S A*. 2009;106(2):617-622. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805517106>
32. D'Souza UM, Russ C, Tahir E, Mill J, Peter McGuffin P, Asherson PJ, Craig I W. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5'flanking region of the DRD4 gene. *Biol. Psychiatry*. 2004;56(9):691-697. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>.
33. Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(8):880-9. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.126>.
34. 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>
35. Ferré S, Belcher AM, Bonaventura J, Quiroz C, Sánchez-Soto M, Casadó-Anguera V, Cai NS, Moreno E, Boateng CA, Keck TM, Florán B, Earley CJ, Ciruela F, Casadó V, Rubinstein M, Volkow ND. Functional and pharmacological role of the dopamine D4 receptor and its polymorphic variants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1014678. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1014678>.
36. Filbey FM, Claus ED, Morgan M, Forester GR, Hutchison K. Dopaminergic genes modulate response inhibition in alcohol abusing adults. *Addict Biol*. 2012;17(6):1046-56. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00328.x>.
37. 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>.
38. Foulds J, Newton-Howes G, Guy NH, Boden JM, Mulder RT. Dimensional personality traits and alcohol treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2017;112(8):1345-1357. <https://doi.org/10.1111/add.13810>.
39. Frank J, Cichon S, Treutlein J, Ridinger M, Mattheisen M, Hoffmann P, Herms S, Wodarz N, Soyka M, Zill P, Maier W, Mössner R, Gaebel W, Dahmen N, Scherbaum N, Schmä C, Steffens M, Lucae S, Ising M, Müller-Myhsok B, Nöthen MM, Mann K, Kiefer F, Rietschel M. Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addict Biol*. 2012;17(1):171-80. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00395.x>.
40. 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.
41. Hahn T, Heinzel S, Dresler T, Plichta MM, Renner TJ, Markulin F, Jakob PM, Lesch KP, Fallgatter AJ. Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(10):1557-65. <https://doi.org/10.1002/hbm.21127>.
42. 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>.
43. He Y, Martin N, Zhu G, Liu Y. Candidate genes for novelty-seeking: a meta-analysis of association studies of DRD4 exon III and COMT Val158Met. *Psychiatr Genet*. 2018;28(6):97-109. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000209>.
44. Ivashchenko DV, Shuvalov SA, Chuprova NA, Kibitov AO. The association of polymorphisms in DAT (40 bp VNTR, C>T 3'UTR) and DBH (-1021 C/T) genes with the severe complications of alcohol withdrawal state. *Psychiatric Genetics*. 2015;25(6):268-269.
45. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889-1900. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3628>
46. Jönsson EG, Cichon S, Gustavsson JP, Grünhage F, Forslund K, Mattila-Estevenden M, Rylander G, Asberg M, Farde L, Propping P, Nöthen MM. Association between a promoter dopamine D2 receptor gene variant and the personality trait detachment. *Biol Psychiatry*. 2003;53(7):577-84. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01732-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01732-8).
47. Jørgensen CH, 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.x>
48. Jovanovic V, Guan HC, Van Tol HH. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics*. 1999;9(5):561-568.

49. Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tárnok Z, Gádos J, Sasvári-Székely M, Nemoda Z. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144(2):231–236. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30444>
50. 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>.
51. Lee SH, Lee BH, Lee JS, Chai YG, Choi MR, Han DM, Ji H, Jang GH, Shin HE, Choi IG. The association of DRD2 -141C and ANKK1 TaqIA polymorphisms with alcohol dependence in Korean population classified by the Lesch typology. *Alcohol and Alcoholism.* 2013;48(4):426–32. <https://doi.org/10.1093/alcac/agt029>.
52. Ma L, Zhang X, Xiang Q, Zhou S, Zhao N, Xie Q, Zhao X, Zhou Y, Cui Y. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(1):94–104. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13111>.
53. 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):70–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01673.x>.
54. Mulligan RC, Kristjansson SD, Reiersen AM, Parra AS, Anokhin AP. Neural correlates of inhibitory control and functional genetic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychologia.* 2014;62:306–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.033>.
55. Niederhofer H, Staffen W, Mair A. Comparison of Cyanamide and Placebo in the Treatment of Alcohol Dependence of Adolescents. *Alcohol and Alcoholism.* 2003;38(1):50–53. <https://doi.org/10.1093/alcac/agg011>
56. Patriquin MA, Bauer IE, Soares JC, Graham DP, Nielsen DA. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system. *Psychiatr. Genet.* 2015;25(5):181–193. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000095>.
57. 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.
58. Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Katakami M, Bertolino A, Malhotra AK, et al. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol: Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2011;36:1644–55.
59. Reith MEA, Kortagere S, Wiers CE, Sun H, Kurian MA, Galli A, Volkow ND, Lin Z. The dopamine transporter gene SLC6A3: multidisease risks. *Mol Psychiatry.* 2022;27(2):1031–1046. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01341-5>.
60. Schoots O, Van Tol HH. The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression. *The Pharmacogenomics Journal.* 2003;3(6):343–348. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500208>
61. Suh JJ, Pettinati HM, Kampman KM, O'Brien CP. The status of disulfiram: a half of a century later. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006;26(3):290–302.
62. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sasaki K, Kaneda A, Sugawara N, Yoshida S, Kaneko S. Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;38(2):190–3. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.03.008>
63. van der Zwaluw CS, Engels RC, Buitelaar J, Verkes RJ, Franke B, Scholte RH. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review. *Pharmacogenomics.* 2009;10(5):853–66. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.24>
64. 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>.
65. World Health Organization 2011. Global status report on alcohol and health. WHO Press. [www.who.int]. who; 2011 [cited 18 June 2023]. Available: https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2011/en/
66. Yoshimura A, Kimura M, Nakayama H, Matsui T, Okudaira F, Akazawa Sh, Ohkawara M, Cho T, Kono Y, Hashimoto K, Kumagai M, Sahashi Y, Roh S, Higuchi S. Efficacy of Disulfiram for the Treatment of Alcohol Dependence Assessed with a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2014;38(2):572–578. <https://doi.org/10.1111/acer.12278>.
67. Zhao X, Huang Y, Chen K, Li D, Han C, Kan Q. -141C insertion/deletion polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population: Evidence from an ethnic group-specific meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry.* 2016;8(3):189–98. <https://doi.org/10.1111/appy.12206>.

Сведения об авторах

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (192019, Санкт-Петербург, ул.Бехтерева, 3); ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных 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 — д.м.н., руководитель отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ksenia@med122.com;

Бродянский Вадим Маркович — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и наркологии им. В.М. Сербского» Минздрава России (Москва, Кропоткинский пер.д.23). E-mail: vb2001@yandex.ru

Бернцев Владимир Александрович — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: berntsev@go.ru

Скурат Евгения Петровна — специалист, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: skuratevgenia@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, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России. E-mail: krueator@gmail.com

Поступила 22.03.2023

Received 22.03.2023

Принята в печать 10.10.2023

Accepted 10.10.2023

Дата публикации 29.03.2024

Date of publication 29.03.2024