

Фармакогенетика химических зависимостей

Крупницкий Е.М.^{1,3}, Ахметова Э.А.^{1,2}, Асадуллин А.Р.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», МЗ РФ, Уфа

³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. В обзоре рассматриваются результаты фармакогенетических исследований в наркологии. Показано, что система фармакогенетических маркеров может быть использована для построения полигенных предиктивных систем предварительного прогноза эффективности и переносимости в рамках персонализации фармакотерапии аддиктивной патологии. Кроме того, указывается, что методы генной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакотерапия, болезни зависимости, персонализированная наркология.

Pharmacogenetics of chemical addictions

Krupitsky E.M.¹, Akhmetova E.A.^{1,2}, Asadullin A.R.^{1,2}

¹V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology

²Bashkir State Medical University

Summary. An overview of a number of research papers examines application of pharmacogenetic tests in narcology. It has been proven that a system of pharmacogenetic tests can be used for the development of a polygenic predictive system which can provide a preliminary forecast of effectiveness and tolerability of a treatment as part of the individualization of addiction pharmacotherapy. Moreover, methods of genetic engineering can be a new emerging approach in the treatment of addiction.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacotherapy, addiction diseases, personalized addiction psychiatry.

Количество препаратов с доказанной эффективностью, официально зарегистрированных в мире в качестве средств терапии зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), сравнительно невелико [2, 34]. Для лечения синдрома зависимости от опиатов в большинстве стран мира официально зарегистрированы антагонист опиатных рецепторов налтрексон (пероральная лекарственная форма, инъекционная и имплантируемая лекарственные формы пролонгированного действия), парциальный агонист-антагонист бупренорфин, а также полный агонист рецепторов опиатов метадон (последние два в Российской Федерации в наркологии к применению запрещены). Препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают дисульфирам, налтрексон, акампрокат, и налмефен. Кроме того, несколько препаратов для лечения зависимости от алкоголя продемонстрировали эффективность в строгих научных (доказательных) клинических исследованиях, однако имеющаяся на данный момент доказательная база недостаточна для их регистрации по данным показаниям. К таким препаратам относятся некоторые антиконвульсанты (топирамат, прегабалин, габапентин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (в частности, сертралин), баклофен, и ондансетрон. Для лечения зависимости от никотина зарегистрированы различные лекарственные формы никотинзаместительной терапии (пластырь, жевательная резинка, назальный спрей и др.), антидепрессант бупропи-

он, а также парциальные агонисты-антагонисты никотиновых холинорецепторов (варениклин и цитизин). В данном обзоре мы рассмотрим фармакогенетику применения в наркологии всех вышеперечисленных препаратов. Фармакотерапии с доказанной эффективностью в отношении других видов химических зависимостей (от всех других ПАВ) на данный момент не существует, однако мы коротко рассмотрим фармакогенетику применения дисульфирама для лечения синдрома зависимости от кокаина, поскольку имеется несколько корректных научных исследований эффективности дисульфирама в терапии кокаиновой наркомании.

Фармакогенетика как самостоятельное направление исследований в наркологии включает в себя две основных области: использование методов генетики для индивидуализации фармакотерапии (увеличения её эффективности и минимизации побочных эффектов) и использование методов генной инженерии для лечения болезней зависимости (пока — только в эксперименте). В данном обзоре мы рассмотрим вкратце обе этих сферы применения генетики в наркологии.

1. Использование методов генетики для индивидуализации фармакотерапии (увеличения её эффективности и минимизации побочных эффектов).

1.1. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от опиатов.

1.1.1. Антагонисты опиатных рецепторов: налтрексон. Количество работ в данной области

весьма ограничено. В работе Крупицкого и соавт. (2015) была продемонстрирована определенная роль полиморфизмов, связанных с генами мю-опиатных рецепторов (OPRK1), рецепторов дофамина (2-го (D2) и 4-го (D4) подтипов), обратного транспортера дофамина (DAT), а также фермента метаболизма катехоламинов катехол-орто-метилтрансферазы в модуляции эффективности стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиатов подкожным имплантатом налтрексона [4]. Было установлено, в частности, что вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н.п.) D4 рецептора дофамина DRD4120bp, аллель C DRD2NcoI D2 дофаминового рецептора, и генотип 9,9 белка обратного захвата дофамина (дофаминового транспортера) DATVNTR40bp. Напротив, варианты полиморфизма (CC+CT)-(TT) по сочетанию генов (OPRK1-DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального налтрексона носители этих же вариантов (OPRK1-DRD2NcoI) имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе терапии имплантатом налтрексона [4].

1.1.2. Агонисты опиатных рецепторов: метадон. Имеются данные о том, что определённые полиморфизмы генов, кодирующих некоторые цитохромы (CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4), а также полиморфизм Taq1 A1/A2 (rs1800497), ассоциированный с протеинкиназами и вторичной внутринейрональной передачей сигналов, в частности, с D2-рецептора, влияют на переносимость и удержание больных в метадоновых программах [43].

1.1.3. Парциальные агонисты-антагонисты опиатных рецепторов: бупренорфин. Бупренорфин имеет высокую афинность к мю- и каппа-опиоидным рецепторам. Группа START (Starting Treatment with Agonist Replacement Therapy) сосредоточилась на изучении гендерных различий в эффектах бупренорфина при зависимости от опиоидов. В частности, было показано, что полиморфные варианты гена дельта-опиатного рецептора OPRD1 (rs581111 и rs529520) связаны с продолжением употребления опиоидов во время лечения бупренорфина у женщин, но не у мужчин [11]. В тоже время, пациенты афро-американского происхождения с генотипом CC полиморфизма rs678849 гена продемонстрировали худшие результаты терапии бупренорфином зависимости от опиоидов по сравнению с пациентами, имеющими CT или TT аллели данного гена [13].

1.2. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от алкоголя.

1.2.1. Дисульфирам. Данный препарат является неконкурентным ингибитором фермента катаболизма этанола — альдегиддегидрогеназы, что вызывает ацетальдегидную интоксикацию при приеме экзогенного этанола и обуславливает сенсibiliзирующее действие в отношении алкогольных

напитков. Показано, что функциональный полиморфизм гена дофамин-бета-гидроксилазы связан с повышенным риском развития побочных эффектов терапии дисульфирамом [37]. Это может быть обусловлено ингибирующим действием дисульфирама на дофамин-бета-гидроксилазу нейронов мозга.

1.2.2. Акампросат (гомотауринат кальция). Считается, что механизм действия акампросата связан с модуляцией глутаматергической нейротрансмиссии. Были найдены генетические маркеры, связанные с NMDA-рецептором, ассоциированные с длительностью поддержания трезвости [27], а также связанные с фактором транскрипции натрийуретического пептида GATA4, ассоциированные с вероятностью рецидива [28] при лечении синдрома зависимости от алкоголя акампросатом. В частности, продолжительность трезвости была ассоциирована с двумя полиморфизмами (rs2058878 и rs2300272) гена GRIN2B, кодирующего NR2B-субъединицу NMDA-рецептора. Среди больных алкоголизмом, получавших акампросат, минорный аллель A полиморфизма rs2058878 был связан с продолжительным периодом трезвости, тогда как минорный аллель G полиморфизма rs2300272 был ассоциирован с меньшим по длительности периодом трезвости [25]. Attilia и соавт. (2018) идентифицировали полиморфизмы, являющиеся маркерами ответа на лечение акампросатом: полиморфизм C1412T гена ГАМК-В рецептора GABRB2, полиморфизм rs13273672 гена GATA4 и мутацию PER2Brdm1 гена PER2. Первые два связаны с физиологическим ответом на алкоголь, а последний — с ответом на акампросат [9].

1.2.3. Налтрексон. Как уже упоминалось выше, налтрексон является антагонистом опиатных рецепторов. Считается, что налтрексон уменьшает эйфорию, вызванную приемом этанола, препятствуя действию эндогенных опиоидных нейропептидов (в первую очередь — эндорфинов), высвобождающихся под действием алкоголя, что, в свою очередь, уменьшает релиз дофамина в системе награды мозга и обусловленную этим эйфорию. Фармакогенетика налтрексона при алкоголизме является одной из наиболее хорошо исследованных областей фармакогенетики в наркологии. Первым выраженное влияние полиморфизма A118G, связанного с мю-опиатным рецептором первого типа (OPRM1, аллель Asp40), на результаты лечения алкоголизма пероральным налтрексоном, продемонстрировал Дэвид Ослин из Пенсильванского университета [39]. Позднее его результаты подтвердили сразу несколько исследователей [7,38]. Хотя результаты ретроспективного анализа полиморфизмов гена мю-опиатного рецептора были весьма убедительны, в единственном на данный момент перспективном исследовании Д. Ослина не удалось продемонстрировать ассоциации полиморфизма A118G гена OPRM1 с удержанием больных алкоголизмом в ремиссии [40], что вызвало глубокое разочарование у многих исследователей фармакогенетики алкоголизма. Следует отметить, что в исследовании Оотер-

мана и соавт. (2009) была выявлена также ассоциация полиморфизмов генов рецепторов дофамина и ГАМК (DRD2, GABRA6 и GABRB2) с эффективностью налтрексона и акампросата в терапии синдрома зависимости от алкоголя [36].

1.2.4 Налмефен. Налмефен является антагонистом мю- и дельта-опиоидных рецепторов и парциальным агонистом-антагонистом каппа-рецепторов. С этим препаратом связана новая парадигма лечения зависимости от этанола, в рамках которой налмефен принимается только при необходимости за несколько часов перед употреблением алкоголя, причём в целях снижения его потребления, а не поддержания трезвости. Влияние полиморфизмов нескольких подтипов опиоидных рецепторов на результаты лечения алкоголизма налмефеном исследовал Ариас и соавт. (2008) [8]. В этом мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не было обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом A118G (rs561720) гена мю-опиоидного рецептора OPRM1, а также полиморфизмами rs2234918 (T921C) и rs678849 гена дельта-опиоидного рецептора (OPRD1) и полиморфизмом rs963549 гена каппа-опиоидного рецептора (OPRK1) с одной стороны, и эффектом налмефена на снижение потребления алкоголя — с другой. Дальнейшее изучение фармакогенетики налмефена является, на наш взгляд, важным и перспективным направлением исследований [8].

1.2.5. Топирамат. Топирамат является антиконвульснтотом, редуцирующим глутаматергическую нейротрансмиссию за счет взаимодействия с GluK1 и GluK2 субъединицами генов каинатных рецепторов (GRIK1 и GRIK2), блокирующим кальциевые каналы L-типа нейрональной мембраны (что тоже уменьшает релиз глутамата из нейронов), а также увеличивающим ГАМК-эргическую нейротрансмиссию. В работе Кранцлера и соавт. (2014) приводятся убедительные данные о влиянии полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора (GRIK1) на эффективность терапии зависимости от алкоголя топираматом: гомозиготы CC продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с гетерозиготами AC и гомозиготами AA по обоим основным показателям эффективности терапии, использованным в данной работе — среднему количеству дней тяжелого пьянства (по критериям ВОЗ) и среднему количеству трезвых дней за неделю [32]. Объяснением обнаруженных Кранцлером и соавт. закономерностей, в определенной мере, могут являться результаты, полученные Рей и соавт. (2009), которые обнаружили, что полиморфизм в интроне 9 гена каинатного рецептора GRIK1 (rs2832407) ассоциирован с выраженностью побочных эффектов при лечении алкоголизма топираматом [41]. Поскольку побочные эффекты топирамата нередко являются лимитирующим фактором, определяющим приём данного препарата больными с зависимостью от алкоголя, меньшая выраженность побочных эффектов у CC-гомозигот полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора GRIK1 могла обусловить луч-

шую приверженность больных терапии, и, как следствие, более высокую эффективность топирамата у данной подгруппы больных алкоголизмом.

1.2.6. Прегабалин. Прегабалин так же, как и топирамат, относится к антиконвульснтотам. В основе механизма действия прегабалина лежит блокада кальциевых каналов L-типа нейрональной мембраны, что значительно уменьшает высвобождение глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов. Эффективность прегабалина в отношении синдрома зависимости от алкоголя была впервые продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Крупицким и соавт. (2017, 2019) [5,33]. Результаты фармакогенетических исследований выявили значительное количество ассоциаций полиморфизмов различных генов с результатами терапии зависимости от алкоголя прегабалином [1]. Было исследовано 30 полиморфных локусов 19 генов нескольких систем: дофамина, норадреналина, опиоидной системы, системы ГАМК, глутамата, потенциал-зависимых кальциевых каналов и нейротрофинов. Фармакогенетические маркеры удержания в ремиссии включали: GG BDNF V66M rs6265 (система нейротрофинов), CC DRD2 -141C rs1799732 (система дофамина), CC GRIK-GluR5 rs2832407 (система ГАМК-глутамата). Причем вариант CC DRD2 -141C rs1799732 являлся специфичным предиктором длительного удержания в программе, а CC GRIK-GluR5 rs2832407 оказался специфичным предиктором успешности завершения программы терапии. Продолжительность ремиссии (время до рецидива) было ассоциировано с GG DRD2 Nco I rs6275 — маркером высокого риска быстрого рецидива (система дофамина), а LL DRD4 48 bp, напротив, выступал в качестве маркера низкого риска быстрого рецидива (также система дофамина). Фармакогенетические маркеры, ассоциированные с количеством дней тяжелого пьянства, включали: GG DRD2 Nco I rs6275, CC DRD2 -141C rs1799732, GG DBH Bst rs1108580, TT CACNA2D1 rs17155798 (система дофамина). Полиморфизмы, связанные с количеством дней трезвости, включали GG DRD2 Nco I rs6275, TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau -1021 C->T rs1611115 (также — система дофамина). Количество граммов чистого этанола в день было связано со следующими генетическими маркерами: TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau -1021 C->T rs1611115 (система дофамина) и CC GRIN2A rs2072450 (система глутамата). Генотип TT CACNA2D1 rs17155798 (ген $\alpha 2\delta 2$ субъединицы кальциевого канала) оказался фармакогенетическим маркером с уникальными свойствами — в группе плацебо были выявлены обратные эффекты генотипа по отношению к группе прегабалина [1].

1.2.7. Антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина. Наиболее хорошо на данный момент изучена фармакогенетика сертралина в терапии алкоголизма. В частности, было установлено, что полиморфизмы, обусловленные повторяющейся вставкой в промоторной об-

ласта гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), ассоциированы с результатами лечения синдрома зависимости от алкоголя сертралином: гомозиготы по L (long) аллелю данного гена имели значимо лучшие средние показатели количества дней тяжёлого пьянства и количества дней трезвости за неделю, чем носители S (short) аллеля (гетерозиготы LS и гомозиготы SS) [31].

1.2.8. Ондансетрон. Ондансетрон — противорвотное средство центрального действия, механизм действия которого связывают с блокадой 5-HT₃ подтипа рецепторов серотонина, которые участвуют в регуляции высвобождения дофамина. В то время как алкоголь вызывает увеличение релиза дофамина, ондансетрон оказывает обратное действие — уменьшает высвобождение нейротрансмиттера, блокируя 5-HT₃ рецепторы. Банколе Джонсон и соавт. (2011) исследовали роль в терапии алкоголизма онданстроном того же самого полиморфизма (SLC6A4) промоторной области гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), расположенного на хромосоме 17q11.1–q12 [22]. Как и в исследовании Кранцлера и соавт. (2011), гомозиготы по L аллелю гена 5-HTTLPR имели значимо лучшие средние показатели количества дней трезвости за неделю, чем носители S аллеля (гетерозиготы LS и гомозиготы SS), а также более низкие показатели количества выпитого алкоголя на день его употребления [31].

1.2.9. Баклофен. Баклофен является лигандом ГАМК-Б рецепторов тормозной ГАМК-эргической системы мозга и применяется, в основном, в неврологии как миорелаксант центрального действия. Данные об эффективности баклофена при алкоголизме противоречивы: в одних исследованиях была продемонстрирована его эффективность в отношении стабилизации ремиссии, в то время как в других были получены отрицательные результаты [6]. Вполне возможно, что противоречивые результаты применения баклофена у больных алкоголизмом обусловлены тем, что, как показали фармакогенетические исследования, полиморфизмы rs29220 ГАМК-Б рецептора (GABBR1) могут влиять на терапевтические и побочные эффекты баклофена при алкоголизме, и, соответственно, только часть популяции больных с синдромом зависимости от алкоголя положительно отвечает на терапию данным препаратом [35].

Заканчивая данный раздел обзора важно отметить, что фармакогенетика терапии синдрома зависимости от алкоголя достаточно хорошо разработана и позволяет существенно повысить эффективность лечения данного заболевания (Табл. 1) [44]:

1.3. Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от никотина.

Фармакогенетика препаратов, используемых для лечения зависимости от никотина, касается, в основном, генов, кодирующих белки, участвующие в катаболизме лекарственных средств, а также рецепторы никотина, на которые эти препараты действуют.

1.3.1. Никотиновая заместительная терапия — НЗТ (никотиновые пластыри, жевательные резинки, интраназальные спреи и проч.). Генетическими маркерами, ассоциированными с препаратами этой группы, являются определённые полиморфизмы генов цитохромов (CYP2B6, CYP2A6) и Н-холинорецепторов (CHRNA2 и CHRNA4), а также полиморфизмы генов, связанных с дофаминергической системой мозга: D-2 рецептора дофамина (DRD2-141C Ins/Del (rs1799732), катехол-орто-метилтрансферазы ((COMT) Val108/158Met) и ANKK1 Taq1A (полиморфизм, связанный со вторичными мессенджерами сигналов с рецепторов нейрональной мембраны внутри нейрона) [43,45]. В частности, пациенты с по крайней мере одним аллелем Taq1A A1 и одним аллелем 1368A энзима дофамина-бета-гидроксилазы (DBH) продемонстрировали лучшие результаты прекращения курения к концу 12 недель никотиновой заместительной терапии [18]. Интересно также отметить, что AA гомозиготы полиморфизма мю-опиатного рецептора OPRM1 A118G (rs561720), — того самого, который был ассоциирован с более длительным периодом трезвости при лечении зависимости от алкоголя налтрексоном, — продемонстрировали лучшие результаты НЗТ относительно плацебо, в то время как носители G-аллеля — нет [36].

1.3.2. Бупропион. Бупропион — антидепрессант, основным механизмом действия которого является торможение обратного захвата дофамина и норадреналина, но, кроме того, он также является неконкурентным антагонистом Н-холинорецепторов (в основном — подтипа $\alpha 3\beta 4$). Препарат официально зарегистрирован во многих странах как средство лечения никотиновой зависимости. Результаты фармакогенетических исследований эффективности и переносимости бупропиона при синдроме зависимости от никотина весьма обширны — поэтому вкратце перечислим только наиболее важные результаты. Так, было установлено, что на эффективность и переносимость терапии табакокурения бупропионом влияют полиморфизмы генов цитохромов CYP2B6 и CYP2A6, участвующих в катаболизме ксенобиотиков, генов н-холинорецепторов (CHRNA2 rs2072661), D2-рецепторов дофамина (DRD2,- 141 Ins/Del, и intron 8 VNTR и C957T), белка обратного захвата дофамина из синаптической щели (дофаминового транспортера SLC6A3/DAT1 3 UTR VNTR), энзима метаболизма моноаминов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT — GG генотип полиморфизма rs165599), а также связанный с вторичными мессенджерами (протеинкиназами) полиморфизм ANKK1 Taq1A [29,44,45].

1.3.3. Варениклин. Варениклин является наиболее эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости. Он действует как парциальный агонист-антагонист никотиновых н-холинорецепторов. Было установлено, что маркером воздержания от табакокурения через 9-12 недель терапии варениклином являются определённые полиморфизмы н-холинорецепторов (nAChR, гены субъединиц CHRNA2, CHRNA5, и

Таблица 1. Оценка эффективности фармакогенетических и не фармакогенетических клинических исследований при зависимости от алкоголя**Table 1. Effect Sizes in Pharmacogenetic and Nonpharmacogenetic Alcohol Use Disorders Treatment Trials.**

	Оценка эффективности	
Лекарственный препарат и критерий эффективности	Эффект нефармакогенетических исследований	Эффект фармакогенетических исследований (полиморфизмов генов)
Налтрексон		
Рецидив тяжелого пьянства	0.247 (Del Re и соавт., 2013) [14]	
Процент дней воздержания	0.143 (Del Re и соавт., 2013) [14]	
Хорошие клинические результаты	Не измерялись	>0.8 среди носителей аллеля G полиморфизма rs1799971 (Anton и соавт., 2008)[7]
Ондансетрон		
Количество стандартных дринок в дни употребления алкоголя	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [12,19,22]	0.87 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:AC; 0.59 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [23]
% дней тяжелого пьянства	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [12,19,22]	0.78 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:A; 0.42 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [23]
% дней трезвости	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [12,19,22]	0.68 среди носителей любого одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226:AG, rs1176713:GG и rs17614942:AC; 0.43 при добавлении носителей SLC6A4:LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [23]
Топирамат		
Количество стандартных дринок в дни употребления алкоголя	0.45 (Johnson и соавт., 2003, 2007; Rubio и соавт., 2009)[20,21,42]	
% дней тяжелого пьянства	0.62 (Johnson и соавт., 2003, 2007a; Kranzler и соавт., 2014; Rubio и соавт., 2009) [20,21,32,42]	Эффективен только среди носителей rs2832407:CC, но не среди носителей rs2832407:AC/AA (Kranzler и соавт., 2014)[32]
% дней трезвости	0.46 (Johnson и соавт., 2003, 2007; Kranzler и соавт., 2014; Rubio и соавт., 2009) [20,21,32,42]	Эффективен только среди носителей rs2832407:CC, но не среди носителей rs2832407:AC/AA (Kranzler и соавт., 2014)[32]

Примечание: Оценка эффекта (effect size) приведена в Cohen's **d**.

CHRNA4) [29]. Частота тошноты, наиболее распространённого побочного эффекта терапии варениклином, была ассоциирована, преимущественно, с полиморфизмами генов, расположенных в локусах хромосомы 15q25 — это полиморфизмы rs555018 гена н-холинорецептора CHRNA5 и rs1190449 гена н-холинорецептора CHRNG [29].

1.4. Фармакогенетика применения дисульфирама в терапии зависимости от кокаина. Дисульфирам не является официально зарегистрированным препаратом для лечения зависимости от кокаина (таковых вообще нет), но в нескольких доказательных исследованиях была продемонстрирована определенная эффективность дисульфирама при данном заболевании. Терапевтические эффекты дисульфирама при зависимости от ко-

каина связывают с тем, что данный препарат, помимо альдегиддегидрогеназы, ингибирует также фермент катаболизма дофамина — дофамин-бета-гидроксилазу мозга, что, на фоне приема кокаина, тормозящего обратный захват данного нейромедиатора, приводит к избыточному накоплению дофамина в синаптической щели, что, в свою очередь, вызывает, вместо эйфории, неприятные ощущения — нервозность, дисфорию и акатизию [16]. В нескольких исследованиях было показано, что полиморфизмы гена дофамин-бета-гидроксилазы (DBH C-1021T (rs1611115)) ассоциирован с уровнем активности данного фермента, причём гомозиготы TT, имеющие более низкую активность DBH, лучше отвечают на терапию зависимости от кокаина дисульфирамом, возможно, в силу того, что

для ингибирования дофамин-бета-гидроксилазы у данных пациентов достаточного меньшего количества дисульфирама [10, 15, 30, 48].

2. Генная инженерия в терапии химических зависимостей.

Исследования возможностей применения геноинженерных технологий для терапии химических зависимостей включают, преимущественно, использование различных видов РНК.

2.1. Антикаталазные РНК. Группа учёных из Чили вводили в вентральную тегментальную область мозга крыс (часть системы награды мозга) лентивирусный вектор, сцепленный со специальной РНК (shRNA), которая препятствует процессингу информационной РНК, кодирующей энзим каталазу, и тем самым, блокирует синтез последнего [22, 25]. В течение 50 дней после однократного введения такой антикаталазной shRNA у крыс были значительно снижены (практически полностью заблокированы) как релиз дофамина в системе награды мозга в ответ на потребление этанола, так и само потребление этанола. Эти данные не только открывают совершенно новые перспективы в лечении алкоголизма, но и подтверждают представления о важной роли дофаминергической нейротрансмиссии системы награды мозга в механизмах развития зависимости от этанола.

2.2. РНК, блокирующие синтез альдегиддегидрогеназы. Как уже упоминалось выше, дисульфирам ингибирует фермент альдегиддегидрогеназу, в результате чего употребление алкоголя становится субъективно неприятным и невозможным. Основная проблема терапии алкоголизма дисульфирамом — низкий уровень приверженности терапии, обусловленный тем, что многие больные алкоголизмом не хотят ежедневно принимать таблетки дисульфирама. Многочисленные попытки создать пролонгированную лекарственную форму дисульфирама, которая позволила бы отчасти решить проблему низкой приверженности терапии, до сих пор не увенчались успехом, что обусловило появление в России большого количества шарлатанских методов лечения алкоголизма, в основе которых лежит эксплуатация широко распространённых среди больных алкоголизмом мифов о том, что существуют методы, позволяющие на длительное время сформировать непереносимость человеком алкоголя (препараты «капсула», «торпедо», «имплантат эсперали» и проч.). Все эти методы, являющиеся, по сути, не чем иным как наукообразно декорированным шаманством [3], отражают, тем не менее, запрос большого количества больных с синдромом зависимости от алкоголя и, в особенности, их близких на методы, вызывающие долгосрочную сенсibilизацию к этанолу. Реальную перспективу создания таких методов открывают недавние исследования в области молекулярной генетики и генной инженерии. Так, недавно было показано [24, 26], что однократное введение крысам другой shRNA, блокирующей процессинг информационной РНК, ко-

дирующей альдегиддегидрогеназу, и, тем самым, синтез этого энзима, вызывает длительное (более месяца) снижение потребления этанола крысами. Одна из крупных фармацевтических компаний, как недавно сообщалось, проводит активные исследования в данном направлении [17].

2.3. РНК дофаминовых рецепторов. В исследованиях с применением функционального ядерного магнитного резонанса, выполненных нынешним директором Национального Института Наркоманий США (NIDA), Норой Волков, и её коллегами было убедительно продемонстрировано, что при многих видах химических зависимостей (от алкоголя, опиоидов, кокаина, амфетамина) происходит значительное снижение количества определённого подтипа дофаминовых рецепторов (D2-рецепторов) в субструктурах системы награды мозга [47]. Напротив, введение в мозг крыс с помощью специального вирусного вектора информационной РНК, кодирующей D2-рецептор и, за счёт этого, значительно увеличивающее на длительное время его количество в нейрональной мембране, вызывало существенное снижение потребления алкоголя алкоголь-зависимыми крысами [46]. Данные результаты можно рассматривать в качестве первых шагов на пути к патогенетической терапии алкоголизма.

Выводы:

Система фармакогенетических маркеров может быть использована для построения полигенных предиктивных систем для предварительного прогноза эффективности и переносимости в рамках персонализации фармакотерапии аддиктивной патологии.

Методы генной инженерии могут являться новым перспективным подходом к патогенетической терапии болезней зависимости.

Хотя фармакогенетика наркологических заболеваний — сравнительно молодая наука, насчитывающая едва ли два с половиной десятилетия, полученные за это время результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что эффективность и переносимость лекарственных средств, применяемых для лечения химических зависимостей, ассоциирована с полиморфизмами генов, определяющих процессы катаболизма лекарств в организме, их связывания со специфическими рецепторами нейрональной мембраны, вовлеченными как в действие самих лекарственных препаратов, так и ПАВ, вызывающих зависимость, а также с генами, регулирующими функционирование системы награды мозга (в первую очередь — дофаминергической нейротрансмиссии и системы эндогенных опиоидных нейропептидов). Данное обстоятельство — прекрасное свидетельство конгруэнтности современных научных представлений о нейробиологических механизмах развития химических зависимостей, механизмах действия препаратов для их терапии, а также о молекулярных механизмах функционирования генома, которое не может не доставить глубокого эстетического удовольствия учёному, посвятившему свою жизнь исследованиям в данной области науки!

Литература/References

1. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьва 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 A.O., Brodyansky V.M., Rybakova K.V., Solovva M.G., Skurat E.P., Chuprova N.A., Nikolishin A.E., Krupitsky E.M. Pharmacogenetic markers of the effectiveness of alcohol dependence therapy with pregabalin, a modulator of GABA and glutamate systems. *Voprosy narkologii*. 2018;10-11:101-150. (In Russ.)]
2. Крупицкий Е. М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования. Вопросы наркологии. 2003;1:51-61. [Krupitsky E.M. The use of pharmacological agents to stabilize remissions and prevent relapse in alcoholism: foreign studies. *Voprosy narkologii*. 2003;1:51-61. (In Russ.)]
3. Крупицкий Е.М. Краткосрочное интенсивное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиций доказательной медицины. Неврологический вестник. 2010;42(3):25-27. [Krupitsky E.M. Short-term intensive psychotherapeutic intervention in narcology from the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2010;42(3):25-27. (In Russ.)]
4. Крупицкий 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 опиоидной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Коракова. 2015;115(4):14-23. [Krupitsky E.M., Kibitov A.O., Blokhina E.A., Verbitskaya E.V., Brodyansky V.M., Alekseeva N.P., Bushara N.M., Yaroslavtseva T.S., Palatkin V.Ya., Masalov D.V., Burakov A.M., Romanova T.N., Sulimov G.Yu., Kosten T., Nielsen D., Zvartau E.E., Woody D. Stabilization of remissions in patients with opium addiction Naltrexone implant: pharmacogenetic aspect. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(4):14-23. (In Russ.)]
5. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Скурат Е.П., Михайлов А.Д., Незнанов Н.Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя. Вопросы наркологии. 2017;8:81-82. [Krupitsky E.M., Rybakova K.V., Skurat E.P., Mikhailov A.D., Neznanov N.G. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effectiveness of the use of pregabalin for the treatment of alcohol dependence syndrome. *Voprosy narkologii*. 2017;8:81-82. (In Russ.)]
6. Addolorato, Giovanni, Antonio Mirijello, and Lorenzo Leggio. «Alcohol addiction: toward a patient-oriented pharmacological treatment.» (2013):p. 2157-2160. DOI: 10.1517/14656566.2013.834047
7. Anton R.F., Oroszi G., O'Malley S., Couper D., Swift R., Pettinati H., Goldman D. An evaluation of μ -opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(2): 135-144. DOI:10.1001/archpsyc.65.2.135
8. Arias A. J., Armeli S., Gelernter J., Covault J., Kallo A., Karhuvaara S., Kranzler H. R. Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 2008;32(7):1159-1166. DOI:10.1111/j.1530-0277.2008.00735.x.
9. Attilia F., Perciballi, R., Rotondo, C., Capriglione, I., Iannuzzi, S., Attilia, M. L., Ceccanti, M. Pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Scientific evidence. Rivista di psichiatria*. 2018;53(3):123-127. DOI:10.1708/2925.29414
10. Bhaduri N., Mukhopadhyay K. Correlation of plasma dopamine β -hydroxylase activity with polymorphisms in DBH gene: a study on Eastern Indian population. *Cellular and molecular neurobiology*. 2008;28(3):343-350. DOI:10.1007/s10571-007-9256-8
11. Clarke T. K., Crist R. C., Ang A., Ambrose-Lanci L. M., Lohoff F. W., Saxon A. J., Berrettini W. H. Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females. *The pharmacogenomics journal*. 2014;14(3):303. DOI: 10.1038/tpj.2013.30
12. Correa Filho JM, Baltieri DA. A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men withdrawing from alcohol in Brazil. *Addictive Behaviors*. 2013;38(4):2044–2051. DOI:10.1016/j.addbeh.2012.12.018
13. Crist R. C., Phillips K. A., Furnari M. A., Moran L. M., Doyle G. A., McNicholas L. F., Berrettini W. H. Replication of the pharmacogenetic effect of rs678849 on buprenorphine efficacy in African-Americans with opioid use disorder. *The pharmacogenomics journal*. 2019;19(3):260. DOI: 10.1038/s41397-018-0065-x
14. Del Re AC, Maisel N, Blodgett J, Finney J. The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: A multivariate meta-analysis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2013;37(6):1064–1068. doi: 10.1111/acer.12067
15. Deinum J., Steenbergen-Spanjers G. C. H., Jansen M., Boomsma F., Lenders J. W. M., van Ittersum F. J., Wevers, R. A. DBH gene variants that cause low plasma dopamine β hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome. *Journal of medical genetics*. 2004;41(4): e38-e38. DOI:10.1136/jmg.2003.009282

16. Gaval-Cruz M., Weinshenker D. Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse. *Molecular Interventions*. 2009;9(4):175. DOI: 10.1124/mi.9.4.6
17. Harris J. F., Micheva-Viteva S., Li, N., Hong-Geller E. (2013). Small RNA-mediated regulation of host-pathogen interactions. *Virulence*. (2013);4(8):785-795. DOI:10.4161/viru.26119
18. Johnstone E.C., Yudkin P.L., Hey K., Roberts S.J., Welch S.J., Murphy M.F., Griffiths S.E., Walton R.T. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2004;14(2):83-90. DOI:10.1097/00008571-200402000-00002
19. Johnson BA, Roache JD, Javors MA, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(8):963-971. doi:10.1001/jama.284.8.963
20. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9370):1677-1685. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13370-3
21. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(14):1641-1651. DOI:10.1001/jama.298.14.1641
22. Johnson B. A., Ait-Daoud N., Seneviratne C., Roache J. D., Javors M. A., Wang X. Q., Li M. D. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(3):265-275. DOI:10.1176/appi.ajp.2010.10050755
23. Johnson BA, Seneviratne C, Wang XQ, et al. Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT(3) antagonist ondansetron. *American Journal of Psychiatry*. 2013;170(9):1020-1031. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12091163
24. Israel Y, Quintanilla M. E., Karahanian, E., Rivera-Meza, M., & Herrera-Marschitz, M. The "first hit" toward alcohol reinforcement: role of ethanol metabolites. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2015;39(5):776-786. DOI: 10.1111/acer.12709
25. Karahanian E., Quintanilla M.E., Tampier L., Rivera-Meza M., Bustamante D., Gonzalez-Lira V., Morales P., Herrera-Marschitz M., Israel Y. Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011;35(4):606-612. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01439.x
26. Karahanian E., Rivera-Meza M., Tampier L., Quintanilla M.E., Herrera-Marschitz M., Israel Y. Long-term inhibition of ethanol intake by the administration of an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH 2)-coding lentiviral vector into the ventral tegmental area of rats. *Addiction Biology*. 2015;20(2):336-344. DOI:10.1111/adb.12130
27. Karpyak V. M., Biernacka J. M., Geske J. R., Jenkins G. D., Cunningham, J. M., Ruegg J., Loukianova L. L. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate. *Translational psychiatry*. 2014;4(10):1-7. DOI:10.1038/tp.2014.103
28. Kiefer F., Witt S. H., Frank J., Richter A., Treutlein J., Lemenager T., Wodarz N. Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *The pharmacogenomics journal*. 2011;11(5):368. DOI:10.1038/tpj201051
29. King D. P., Paciga S., Pickering E., Benowitz N. L., Bierut L. J., Conti D. V., Park P. W. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37(3):641. DOI:10.1038/npp.2011.232
30. Köhnke M. D., Zabetian C. P., Anderson G. M., Kolb W., Gaertner I., Buchkremer G., Cubells J. F. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine β -hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function. *Biological psychiatry*. 2002;52(12):1151-1158. DOI:10.1016/S0006-3223(02)01427-0
31. Kranzler H. R., Armeli, S., Tennen, H., Covault, J., Feinn, R., Arias, A. J., Oncken, C. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset and 5-HTTLPR genotype. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2011;31(1):22. DOI:10.1097/JCP.0b013e31820465fa.
32. Kranzler H. R., Covault J., Feinn R., Armeli S., Tennen H., Arias A. J., Kampman K. M. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(4):445-452. DOI: 10.1037/a0037309
33. Krupitsky E., Rybakova K., Skurat E., Mikhailov A., Neznanov N. Pregabalin reduces smoking and drinking in alcohol dependent subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(1):S176-S177. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.300
34. Latt N., Conigrave K., Saunders J., Marshall E.J., Nutt D. *Addiction Medicine*. Oxford University Press, 2009,459p.
35. Morley K. C., Luquin N., Baillie A., Fraser I., Trent R. J., Dore G., Haber P. S. Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial. *Addiction*. 2018;113(12):2205-2213. DOI:10.1111/add.14373
36. Munafo M.R., Elliot K.M., Murphy M.F., Walton R.T., Johnstone E.C. Association of the mu-opioid receptor gene with smoking cessation. *The pharmacogenomics journal*. 2007;7(5):353-361. DOI:10.1038/6500432
37. Mutschler J., Abbruzzese E., Witt S. H., Dirican G., Nieratschker V., Frank J., Kiefer F. Functional polymorphism of the dopamine β -hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(4):578-580. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825ddbe6

38. Ooteman W., Michael N., Koeter M., Verheul R., Schippers G., Houchi H., Van den Brink W. Predicting the Effect of Naltrexone and Acamprosate in Alcohol-dependent Patients Using Phenotypic, Endophenotypic and Genetic Indicators. *Behavior Genetics*. 2007;37(6):781-782. DOI:10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x
39. Oslin D.W., Berrettini W., Kranzler H.R., Pettinati H., Gelernter J., Volpicelli J.R., O'Brien C.P. A functional polymorphism of the μ -opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1546-1552. DOI:10.1038/1300219
40. Oslin D. W., Leong S. H., Lynch K. G., Berrettini W., O'Brien C. P., Gordon A. J., Rukstalis M. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2015;72(5):430-437. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2014.3053
41. Ray L. A., Miranda Jr, R., MacKillop J., McGeary J., Tidey J. W., Rohsenow D. J., Monti P. M. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2009;17(2):122. DOI:10.1037/a0015700.
42. Rubio G, Martinez-Gras I, Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(6):584-589. DOI:10.1097/JCP.0b013e3181bfdb79
43. Salloum N. C., Buchalter E. L., Chanani S., Espejo G., Ismail M. S., Laine R. O., Vance E. From genes to treatments: a systematic review of the pharmacogenetics in smoking cessation. *Pharmacogenomics*. 2018;19(10):861-871. DOI:10.2217/pgs-2018-0023
44. Seneviratne C., Johnson B. A. Advances in medications and tailoring treatment for alcohol use disorder. *Alcohol research: current reviews*. 2015;37(1):15. DOI:10.0000/www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC44
45. Sturgess J. E., George T. P., Kennedy J. L., Heinz A., Müller D. J. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments. *Addiction biology*. 2011;16(3):357-376. DOI:10.1111/j.1369-1600.2010.00287.x
46. Thanos P. K., Volkow N. D., Freimuth P., Umegaki H., Ikari H., Roth G., Hitzemann R. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *Journal of neurochemistry*. 2001;78(5):1094-1103. DOI:10.1046/j.1471-4159.2001.00492.x
47. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J. S., Tomasi D., Telang F., Baler R. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*. 2010;32(9):748-755. DOI: 10.1002/bies.201000042
48. Zabetian C.P., Anderson G. M., Buxbaum S.G., Elston R. C., Ichinose H., Nagatsu T., Cubells J. F. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine β -hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(2):515-522. DOI:10.1086/318198

Сведения об авторах.

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор; заместитель директора по научной работе и Руководитель отдела наркологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний СПб ГМУ им. И.П. Павлова, Профессор факультета психиатрии Пенсильванского университета. E-mail: krueator@gmail.com

Ахметова Эльвина Аслямовна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: aea1202@yandex.ru

Асадуллин Азат Раилевич — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: droar@yandex.ru

0