

Фармакогенетический профиль эффективности агомелатина для стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидными депрессивными расстройствами: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

Кибитов А.О.⁴, Улитина А.С.¹, Вершинина Е.Г.¹, Заботина А.М.^{2,3}, Пчелина С.Н.^{2,3}, Беякова Л.А.³,
Вязова А.И.⁴, Рыбакова К.В.⁴, Сироткина О.В.^{1,2}, Вавилова Т.В.¹, Крупицкий Е.М.^{3,4}

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Актуальность. Алкогольная зависимость (АЗ) и депрессивные расстройства (ДР) демонстрируют высокий уровень коморбидности, что существенно осложняет лечение и ухудшает клинический прогноз. Актуальным является поиск препаратов, воздействующих на общие патогенетические механизмы коморбидных состояний. Одним из таких препаратов является агомелатин: агонист мелатониновых рецепторов MT1 и MT2, антагонист серотониновых рецепторов 5-HT2C. Поиск фармакогенетических маркеров эффективности агомелатина в отношении лечения АЗ является важной задачей персонализированной терапии коморбидных АЗ и ДР, поскольку индивидуальный ответ на лечение остается трудно прогнозируемым. **Цель.** Выявить фармакогенетические маркеры эффективности агомелатина в отношении стабилизации ремиссии АЗ у пациентов с АЗ и коморбидными ДР. **Материалы и методы.** Фармакогенетическое исследование выполнено на базе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности агомелатина с участием амбулаторных пациентов (N=100) с АЗ и коморбидной депрессией длительностью 12 недель. В качестве основного показателя эффективности лечения АЗ использовали длительность удержания в программе терапии, определяемую как время (недели) до выбывания из программы терапии по любой причине. Генетическая панель исследования включала 10 полиморфных локусов в 8 генах: фармакологических мишеней агомелатина — мелатониновых рецепторов MT1 (MTNR1A) и MT2 (MTNR1B), серотонинового рецептора 5-HT2C (HTR2C); гена фермента цитохрома P450 CYP1A2, контролирующего фармакокинетику агомелатина, и важнейших генов системы дофамина (DRD2, ANKK1) и эндогенной опиоидной системы (OPRM1, OPRK1). Выполнен анализ ассоциаций отдельных генетических вариантов и их комбинаций с риском досрочного прекращения терапии в рамках доминантной модели в группах агомелатина и плацебо с использованием регрессионных моделей Кокса, с расчетом отношений рисков (ОР) с доверительными интервалами (ДИ). **Результаты.** В группе пациентов, получавших агомелатин, повышенный риск преждевременного прекращения терапии с учетом коррекции на пол и возраст был ассоциирован с носительством минорного аллеля T rs2119882 в гене MTNR1A [ОР=2,25; 95%ДИ: (1,02–5,00); p=0,045], а также с комбинациями этого варианта с носительством: минорного аллеля A rs1800497 в гене ANKK1 [ОР=2,50; 95%ДИ: (1,16–5,61); p=0,019], мажорного генотипа GG rs6275 в гене DRD2 [ОР=2,13; 95%ДИ: (1,02–4,46); p=0,045], мажорного генотипа GG rs10830963 в гене MTNR1B [ОР=2,10; 95%ДИ: (1,04–4,23); p=0,039], минорного аллеля A rs2069514 в гене CYP1A2*1C [ОР=2,32; 95%ДИ: (1,01–5,35); p=0,048]. Также имелся независимый маркер риска выбывания из программы терапии в виде комбинации минорных аллелей C rs762551 в гене CYP1A2*1F и C rs6318 в гене HTR2C [ОР=3,32; 95%ДИ: (1,04–6,42); p=0,042]. В группе плацебо никаких ассоциаций не было выявлено. **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что фармакогенетический ответ на агомелатин у пациентов с АЗ и коморбидной депрессией имеет полигенную природу и определяется взаимодействием генов, контролирующих фармакодинамику и фармакокинетику препарата, а также нейробиологические механизмы АЗ и

депрессии. Результаты исследования создают предпосылки для разработки полигенного фармакогенетического профиля, который в перспективе может использоваться для персонализированного выбора терапии агомелатином у пациентов с АЗ и коморбидной депрессией.

Ключевые слова: агомелатин, алкогольная зависимость, депрессивное расстройство, фармакогенетика, персонализированная медицина, полигенный фармакогенетический профиль, MTNR1A, коморбидность

Информация об авторах:

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

Улитина Анна Сергеевна — e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Вершинина Екатерина Геннадьевна — e-mail: katerina-vershinina0610@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0998-4949>

Заботина Анна Михайловна — e-mail: a.zabotina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9304-6435>

Пчелина Софья Николаевна — e-mail: sopchelina@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Белякова Людмила Анатольевна — e-mail: belmil@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2457-1169>

Вязова Анастасия Игоревна — e-mail: tni.spb@mail.ru

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

Сироткина Ольга Васильевна — e-mail: olga_sirotkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3594-1647>

Вавилова Татьяна Владимировна — e-mail: vtv.lab.spb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>

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

Как цитировать: Кибитов А.О., Улитина А.С., Вершинина Е.Г., Заботина А.М., Пчелина С.Н., Белякова Л.А., Вязова А.И., Рыбакова К.В., Сироткина О.В., Вавилова Т.В., Крупницкий Е.М. Фармакогенетический профиль эффективности агомелатина для стабилизации ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидными депрессивными расстройствами: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2026; 60:5:70-87. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-5-1433>.

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

Pharmacogenetic profile of the efficacy of agomelatine for stabilizing remission in patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study

Alexander O. Kibitov⁴, Anna S. Ulitina¹, Ekaterina G. Vershinina¹, Anna M. Zabolina^{2,3}, Sofya N. Pchelina^{2,3}, Ludmila A. Belyakova³, Anastasia I. Vyazova⁴, Ksenia V. Rybakova⁴, Olga V. Sirotkina^{1,2}, Tatiana V. Vavilova¹, Evgeny M. Krupitsky^{3,4}

¹National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia

²Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

³I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Research article

Summary. Alcohol dependence (AD) and depressive disorders (DD) exhibit a high level of comorbidity, significantly complicating treatment and worsening the clinical prognosis. The search for drugs that target the common pathogenetic mechanisms of these comorbid conditions is relevant. One such drug is agomelatine: an MT1 and MT2 melatonin receptor agonist and a 5-HT2C serotonin receptor antagonist. The identification of pharmacogenetic markers of agomelatine efficacy is an important goal in personalized therapy for comorbid AD and DD, as individual treatment response remains difficult to predict. **Objective:** To identify pharmacogenetic markers of agomelatine efficacy in patients with AD and comorbid DD. **Materials and Methods.** The pharmacogenetic study was conducted based on a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (N=100) of agomelatine efficacy in outpatients with AD and comorbid depression. The primary efficacy indicator was treatment retention, defined as the time (weeks) until discontinuation for any reason. The study's genetic panel included 10 polymorphic loci in 8 genes: pharmacological targets of agomelatine — the melatonin receptors MT1 (*MTNR1A*) and MT2 (*MTNR1B*) and the serotonin receptor 5-HT2C (*HTR2C*), the gene encoding the cytochrome P450 enzyme *CYP1A2*, which controls agomelatine pharmacokinetics, and key genes of the dopamine system (*DRD2*, *ANKK1*) and the endogenous opioid system (*OPRM1*, *OPRK1*). An analysis of associations between individual genetic variants and their combinations with the risk of early treatment discontinuation was performed within the dominant model in the agomelatine and placebo groups

using Cox regression models. Hazard ratio (HR) with confidence intervals (CI) were calculated. **Results.** In the group of patients receiving agomelatine, an increased risk of early discontinuation of therapy, taking into account gender and age adjustment, was associated with carriage of the minor allele *T rs2119882* in the *MTNR1A* gene [HR=2.25; 95%CI: (1.02–5.00); $p=0.045$], as well as with combinations of this variant with carriage of the minor allele *A rs1800497* in the *ANKK1* gene [HR=2.5; 95%CI: (1.16–5.61), $p=0.019$], the major genotype *GG rs6275* in the *DRD2* gene [HR=2.13; 95%CI: (1.02–4.46), $p=0.045$], the major genotype *GG rs 10830963* in the *MTNR1B* gene [HR=2.10; 95%CI: (1.04–4.23), $p=0.039$], minor allele *A rs2069514* in the *CYP1A2*1C* gene [HR=2.32; 95%CI: (1.01–5.35), $p=0.048$]. There was also an independent marker of the risk of dropping out of the therapy program in the form of a combination of minor alleles *C rs762551* in the *CYP1A2*1F* gene and *C rs6318* in the *HTR2C* gene [HR=3.32; 95%CI: (1.04–6.42), $p=0.042$]. No associations were found in the placebo group. **Conclusion.** The results of this study suggest that the pharmacogenetic response to agomelatine is polygenic in nature and is determined by the interaction of genes regulating the pharmacodynamics of the drug, its pharmacokinetics, and the neurobiological mechanisms of AD (reward cascade). The results of the study also might create a possibility to develop a polygenic pharmacogenetic panel that can be used for personalized approach to treatment of the patients with AD and comorbid depression with agomelatine.

Keywords: agomelatine, alcohol dependence, depression, pharmacogenetics, personalized medicine, polygenic pharmacogenetic profiling, MTNR1A, comorbidity

Information about the authors:

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

Anna S. Ulitina — e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Ekaterina G. Vershinina — e-mail: katerina-vershinina0610@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0998-4949>

Anna M. Zabolotina — e-mail: a.zabolotina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9304-6435>

Sofya N. Pchelina — e-mail: sopchelina@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7431-6014>

Ludmila A. Belyakova — e-mail: belmil@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2457-1169>

Anastasia I. Vyazova — e-mail: tni.spb@mail.ru

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

Olga V. Sirotkina — e-mail: olga_sirotkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3594-1647>

Tatiana V. Vavilova — e-mail: vtv.lab.spb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>

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

To cite this article: Kibitov AO, Ulitina AS, Vershinina EG, Zabolotina AM, Pchelina SN, Belyakova LA, Vyazova AI, Rybakova KV, Sirotkina OV, Vavilova TV, Krupitsky EM. Pharmacogenetic profile of the efficacy of agomelatine for stabilizing remission in patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2026; 60:5:70-87. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-5-1433>. (In Russ.)

Conflict of interests: Alexander O. Kibitov and Evgeny M. Krupitsky are Deputy Editors-in-Chief.

Согласно эпидемиологическим данным, до 10-15% всего населения в мире страдает алкогольной зависимостью (АЗ), которая увеличивает риск инвалидизации, тяжелых соматических заболеваний и повышает уровень смертности [27]. Эффективность психофармакотерапии АЗ остаётся низкой: стойкая ремиссия продолжительностью от 12 месяцев достигается лишь у 10–12% пациентов [6, 10, 36], основными проблемами являются низкий комплаенс и высокая частота рецидивов [6]. Лечение АЗ требует значительных государственных расходов, что подчёркивает важность повышения эффективности терапии для снижения этих затрат.

АЗ и депрессивные расстройства (ДР) демонстрируют высокий уровень коморбидности [39,41], что существенно осложняет лечение и ухудшает клинический прогноз: пациенты с двойным диагнозом демонстрируют более тяжёлое течение обоих заболеваний [26,44]. Употребление алкоголя затрудняет достижение и поддержание ремиссии аффективного расстройства, а депрессивная симптоматика, в свою очередь, повышает

вероятность рецидива АЗ [21, 47]. Применение антидепрессантов для лечения пациентов с коморбидными АЗ и ДР является важным направлением психофармакотерапии [11], так как имеется взаимосвязь между уменьшением депрессивной симптоматики и снижением объёма потребления алкоголя [43]. Отмечается необходимость интегрированного подхода к терапии, при котором мишенями терапии становятся оба коморбидных расстройства [32]. Актуальным является поиск препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы, общие для АЗ и ДР [15].

Одним из таких механизмов может быть нарушение циркадианной регуляции. Хроническое употребление алкоголя связано с изменениями структуры сна, суточной секреции мелатонина и фазовой организации циркадианных ритмов [9, 12,42]. Различные нарушения сна являются важными симптомами как АЗ, так и ДР, утяжеляющими их течение: некупируемые нарушения сна усугубляют эмоциональную дисрегуляцию, раздражительность, ангедонию, увеличивают риск рецидива АЗ [14, 50]. Таким образом, мелатони-

нергическая система представляет собой потенциальную общую патогенетическую мишень при сочетании АЗ и ДР. В последние годы вызывает значительный интерес применение мелатонинергических антидепрессантов, в частности агомелатина. Препарат действует как агонист мелатониновых рецепторов MT1 и MT2 и как антагонист серотониновых рецепторов 5-HT_{2C}. Сочетание этих эффектов способствует ресинхронизации циркадианных ритмов, нормализации сна и опосредованному усилению дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии в префронтальной коре [27, 52, 53]. Агомелатин способен одновременно улучшать качество сна, нормализовывать циркадианные ритмы и оказывать полноценное антидепрессивное действие [14]. Имеются доказательства хорошего потенциала агомелатина в стабилизации длительной ремиссии у пациентов с коморбидными АЗ и ДР за счёт улучшения качества сна, снижении выраженности аффективных нарушений и патологического влечения к алкоголю при относительно благоприятном профиле переносимости. [14, 38].

Важнейшей задачей в психиатрии и наркологии является повышение эффективности терапии, в частности с использованием схем клинически релевантной персонализации терапевтических подходов. Значительная вариабельность терапевтического эффекта, не зависящая от клинико-демографических характеристик пациента и схем лечения, предполагает важную роль генетических и фармакогенетических факторов [3, 25]. В связи с этим актуальным направлением является стратификация пациентов на основе фармакогенетических маркеров для повышения эффективности терапии [3, 7, 30].

Современная фармакогенетика полигенных мультифакториальных заболеваний оценивает ответ на терапию как результат сложного взаимодействия генома и окружающей среды. Для поиска фармакогенетических маркеров важно использовать патогенетический подход к генетическому анализу, включающий как непосредственные фармакодинамические мишени препарата, так и косвенные мишени, связанные с этиологией и патогенезом заболевания при учете генетических детерминант фармакокинетики препарата [3]. Длительность удержания в программе терапии является значимым интегральным показателем клинической эффективности при АЗ. Продолжительность участия в терапевтической программе зависит от редукции депрессивной симптоматики, переносимости препарата, выраженности влечения к алкоголю, мотивации и субъективной оценки пациентом пользы лечения, поэтому выявление специфичных для группы активной терапии генетических ассоциаций требует плацебо-контролируемого дизайна. Отсутствие аналогичных ассоциаций в группе плацебо может служить основным аргументом в пользу фармакогенетической природы выявленного маркера.

Данных о фармакогенетических предикторах ответа на агомелатин у пациентов с АЗ и ко-

морбидной депрессией на сегодня не имеется, и необходимость проведения таких исследований очевидна.

Гипотеза исследования. Мы предположили, что эффективность терапии агомелатином у пациентов с АЗ и коморбидными ДР может быть связана с носительством генетических вариантов и их комбинаций. Выбор полиморфных вариантов для фармакогенетической панели был основан на фармакодинамических и фармакокинетических особенностях агомелатина, а также на патогенетическом подходе к анализу фармакотерапии коморбидных АЗ и ДР. В панель были включены варианты генов, кодирующих: непосредственные фармакологические мишени агомелатина — мелатониновые рецепторы MT1, MT2 и серотониновый рецептор 5-HT_{2C} [50]; фермент основного метаболического пути агомелатина CYP1A2 [51]; компоненты дофаминергической и опиоидной систем [19, 20, 54], ключевых элементов «системы вознаграждения» мозга (англ. *reward system*) [2, 5], участвующих в формировании алкогольного подкрепления, влечения к алкоголю, ангедонии, стресс-индуцированного употребления алкоголя и риска рецидива, [5, 6, 17, 20], а также в механизмах формирования депрессии [8].

Цель настоящего исследования — поиск фармакогенетических маркеров эффективности препарата агомелатин в отношении стабилизации ремиссии алкогольной зависимости у больных алкоголизмом с коморбидными депрессивными расстройствами на основе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.

Материалы и методы. Фармакогенетическое исследование проведено на основе завершённого клинического исследования с использованием собранных образцов крови пациентов и всей имеющейся клинической, анамнестической и психометрической информации.

Пациенты и группы терапии. В исследование включены амбулаторные пациенты — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным согласно МКБ-10 диагнозом АЗ (F10.2 длительностью не менее 1 года, коморбидным резидуальным аффективным расстройством (F10.72) и диссомническими нарушениями, сохраняющимися после купирования синдрома отмены алкоголя. На момент включения все пациенты воздерживались от употребления алкоголя не менее 7 дней. Участники исключались из исследования в случае рецидива АЗ, в качестве которого рассматривалось возобновление массивного ежедневного пьянства (5 и более стандартных порций алкоголя в день для мужчин, 4 и более — для женщин), а также при пропуске трех и более визитов подряд.

После включения все пациенты в течение первых двух недель получали плацебо в сочетании с психотерапевтическими интервенциями малой интенсивности. По окончании этого этапа пациенты были разделены на плацебо-респондеров (с редукцией выраженности уровня депрессии и вы-

раженности нарушений сна не менее, чем на 50% от исходных) и плацебо-нореспондеров. В дальнейшем исследование рандомизировались только плацебо-нореспондеры, которые в случайном порядке (компьютерная рандомизация) были распределены в две группы. Первая группа получала агомелатин в дозе 25 мг/сут (группа «Агомелатин»), вторая — идентично выглядящее плацебо (группа «Плацебо»).

Терапия назначалась на 3 месяца (12 недель), в течение которых испытуемые еженедельно посещали исследовательский центр для контроля ремиссии, оценки комплайенса, клинических и психометрических обследований. Пациенты, исследователи, врачи и другой персонал, участвующий в исследовании, не знали о принадлежности испытуемого к той или иной группе лечения. Для контроля приверженности фармакотерапии капсулы содержали по 50 мг рибофлавина, наличие которого определяли флуоресцентным методом в моче.

Показатели эффективности терапии. В качестве основного показателя эффективности использовали длительность удержания в программе терапии, определяемую как время (недели) до выбывания из программы терапии по любой причине.

Исследование было проведено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург.

Этические аспекты. Пациенты включались в исследование при условии подписания добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол от 21.12.2023, ЭК-И-63/23). 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.

Генетическая панель исследования

Фармакологические мишени агомелатина. Ген *MTNR1A* кодирует мелатониновый рецептор MT1, непосредственную мишень агомелатина; полиморфизм *rs2119882* локализован в промоторной области гена *MTNR1A* и потенциально может влиять на связывание транскрипционных факторов и уровень экспрессии данного рецептора. В исследованиях данный вариант ассоциировался с рядом эндокринных и метаболических фенотипов, что косвенно подтверждает его возможную регуляторную значимость [40], хотя прямое влияние конкретных аллелей на экспрессию рецептора окончательно не установлено [42,49].

Вариант *rs713224* также расположен в области локуса *MTNR1A*, однако его следует рассматривать не как доказанный функциональный вариант кодирующей части гена, а как вариант,

расположенный вблизи *MTNR1A* и потенциально маркирующий регуляторный участок или участок неравновесного сцепления. Его включение в панель обосновано результатами метаанализа полногеномных исследований, в котором *rs713224* был связан с соматическим доменом депрессии, включая нарушения сна, утомляемость, снижение энергии, изменение аппетита и психомоторные нарушения [16].

Ген *MTNR1B* кодирует рецептор MT2, который наряду с MT1 является непосредственной мишенью агомелатина, участвует в фазовом сдвиге циркадианных ритмов, регуляции сна и согласовании центральных и периферических биологических часов. Вариант *rs10830963* расположен в интронной области гена *MTNR1B* и относится к наиболее изученным функционально значимым вариантам этого гена: показаны ассоциации с изменениями экспрессии *MTNR1B*, секреции инсулина и циркадианно-метаболических показателей [23,31]. Несмотря на то, что наиболее воспроизводимые эффекты *rs10830963* относятся к углеводному обмену, данный вариант также исследовался в связи с депрессивной симптоматикой и коморбидностью депрессии с метаболическими нарушениями [28].

Ген *HTR2C* кодирует серотониновый рецептор 5-HT2C — третью основную фармакологическую мишень агомелатина. Блокада 5-HT2C-рецепторов способствует растормаживанию дофаминергической и норадренергической передачи в префронтальной коре и рассматривается как существенный компонент антидепрессивного и антиангедонического действия препарата [15, 34]. Полиморфизм *rs6318* представляет собой несинонимичную замену Cys23Ser, которая потенциально может изменять структуру, внутриклеточную сигнализацию или регуляцию 5-HT2C-рецептора; были выявлены ассоциации со стресс-реактивностью и депрессивными симптомами [13].

Патогенетическое звено. Патофизиологическая основа этиологии и патогенеза АЗ связана с нарушениями обмена дофамина в мезокортико-лимбической системе, ключевой части «системы вознаграждения» мозга (англ. reward system) [2, 4]. «Система вознаграждения» мозга, находящаяся под сильным генетическим контролем, также играет ключевую роль в регуляции ответа на стресс, в механизмах рецидива аддиктивного поведения и в формировании постабстинентных расстройств, которые актуализируют патологическое влечение к психоактивным веществам и повышают риск срыва [2, 54]. Гены, контролирующие дофаминергическую систему, важны для изучения как механизмов риска формирования АЗ, так и вариантов ответа на терапию [5, 17, 20]. Учитывая физиологическую близость и взаимосвязь дофаминовой и эндогенной опиоидной систем в ЦНС [19, 54], представляется логичным комплексное исследование полиморфизмов генов обеих систем.

Ген *DRD2* кодирует дофаминовый рецептор D2, важнейший элемент «системы вознаграждения».

Хроническое употребление алкоголя ассоциируется со снижением доступности D2-рецепторов и нарушением дофаминергического ответа, что может проявляться ангедонией, сниженной мотивацией и повышенной значимостью алкогольного подкрепления. Вариант *rs6275* в кодирующей области *DRD2* приводит к синонимичной замене аминокислоты в молекуле рецептора. Несмотря на отсутствие изменения аминокислотной последовательности, *rs6275* может выступать маркером гаплотипа, связанного с регуляцией экспрессии, стабильностью мРНК или другими функциональными вариантами локуса *DRD2*. Гаплотипы *DRD2*, предположительно связанные с пониженной экспрессией рецептора, ранее ассоциировались с АЗ [37]. Вариант *rs1800497*, традиционно обозначавшийся как *DRD2 Taq1A*, фактически расположен в гене *ANKK1*, находящемся в непосредственной близости от *DRD2*. Ген *ANKK1* кодирует протеинкиназу PKK2, участвующую в передаче сигналов с рецепторов внутрь клетки. Вариант *rs1800497* приводит к аминокислотной замене в молекуле протеинкиназы и находится в неравновесном сцеплении с регуляторными вариантами локуса *DRD2*; аллель *A1* неоднократно исследовался в связи со сниженной доступностью D2-рецепторов, нарушением работы «системы вознаграждения» и развитием АЗ. Метаанализы подтверждают ассоциацию *rs1800497* с **расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, хотя выраженность эффекта зависит от популяции, дизайна исследования и клинической характеристики выборки** [33,55].

Ген *OPRM1* кодирует μ -опиоидный рецептор, который играет ключевую роль в субъективных подкрепляющих и эйфоризирующих эффектах алкоголя. Вариант *rs1799971*, известный как *A118G*, приводит к замене аминокислоты *Asn40Asp* в белковой молекуле μ -опиоидного рецептора, в результате чего повышается его сродство к эндогенному лиганду бета-эндорфину [5]. Этот вариант многократно изучался в связи с чувствительностью к подкрепляющим эффектам алкоголя, тягой и ответом на терапию налтрексоном. Результаты фармакогенетических исследований *rs1799971* неоднозначны, метаанализ показал возможную ассоциацию варианта с некоторыми показателями ответа на налтрексон, однако не подтвердил его универсальную клиническую значимость [29].

Ген *OPRK1* кодирует κ -опиоидный рецептор, являющийся центральным компонентом динорфиновой системы. Активация κ -рецепторов связана с дисфорией, стресс-индуцированным снижением дофаминовой **нейромедиации**, ангедонией и возобновлением употребления психоактивных веществ [5]. В отличие от μ -опиоидной системы, преимущественно связанной с положительным подкреплением, система «динорфин + κ -рецептор» играет важную роль в отрицательном подкреплении, то есть употреблении алкоголя для уменьшения дисфории и симптомов абстиненции. Вариант *OPRK1 rs6473797* ранее ассоциировался с выраженностью алкогольной симптоматики, ком-

пульсивным употреблением алкоголя и показателями тяги; также были получены данные о его связи с риском АЗ и интенсивностью депрессивных симптомов [45, 46].

Фармакокинетика. CYP1A2 (цитохром P450 1A2) является основным ферментом, участвующим в метаболизме агомелатина; вариабельность активности CYP1A2, обусловленная генетическими причинами, способна изменять концентрацию препарата, продолжительность его действия и риск нежелательных реакций.

Полиморфизм *rs2069514*, обозначаемый как *CYP1A2*1C*, расположен в 5'-регуляторной области гена и в ряде исследований связывался со снижением экспрессии гена *CYP1A2*. При сниженной активности фермента CYP1A2 возможно увеличение системной экспозиции препарата, что теоретически может усиливать как терапевтическое действие, так и дозозависимые нежелательные явления. Особое значение имеет возможная связь повышенной экспозиции с риском возрастания активности печёночных трансаминаз и лекарственного поражения печени, поскольку гепатотоксичность является наиболее клинически значимым аспектом безопасности агомелатина [22].

Вариант *rs762551*, соответствующий аллелю *CYP1A2*1F*, расположен в первом интроне гена *CYP1A2* и является наиболее широко исследуемым вариантом, связанным с индуцируемостью этого цитохрома. По данным систематического обзора и метаанализа, влияние *rs762551* на активность CYP1A2 зависит от внешних факторов и наиболее заметно у курящих лиц; аллель *A* обычно связывают с более высокой индуцируемостью фермента [35].

В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что у лиц со сниженной активностью цитохрома (носители аллеля **1C*) наблюдался более низкий клиренс и более высокие концентрации агомелатина. Напротив, у лиц с высокой индуцируемостью CYP1A2 (носители аллелей **1F* или **1B*) отмечался более высокий клиренс и более низкие концентрации **агомелатина** [51].

Таким образом, разработанная нами панель охватывала три взаимодополняющих уровня потенциальной фармакогенетической вариабельности. Первый уровень включал непосредственные фармакодинамические мишени агомелатина; второй уровень был представлен основным ферментом биотрансформации препарата, определяющим его системную экспозицию и потенциальный риск нежелательных реакций. Третий уровень включал гены дофаминергической и опиоидной систем, которые не являются прямыми мишенями агомелатина, но могут влиять на алкогольное подкрепление, тягу, импульсивность, ангедонию, стрессовую реактивность и вероятность досрочного прекращения лечения. Такой подход соответствует многофакторной природе клинического ответа на лечение агомелатином при коморбидности АЗ и ДР, которая определяется не только чувствительностью его рецепторных мишеней и

индивидуальной скоростью метаболизма, но и степенью дисфункции «системы вознаграждения».

Генетическое исследование выполнялось путем генотипирования ДНК участников исследования по вариантам генов в составе разработанной панели, состоящей из 10 генетических вариантов в 8 генах (см. табл. 2.). Забор пробы биоматериала (цельная венозная кровь) проводили при включении пациента в исследование путем пункции локтевой вены в пробирку с антикоагулянтом (КЗ ЭДТА). Из 500 мкл цельной крови выделяли геномную ДНК стандартным фенольно-хлороформным методом. Варианты *MTNR1B rs10830963* и *OPRM1 rs1799971* детектировали методом тетрапраймерной ПЦР с двумя парами праймеров: внутренних — аллель-специфических и внешних — для положительного контроля (проверки качества реактивов и ДНК), что позволило получать в каждой пробирке комбинации ПЦР-продуктов различной длины в зависимости от генотипов. Остальные варианты детектировали методом классической двухпраймерной ПЦР с последующим рестрикционным анализом (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводили в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США) в объеме 25 мкл с использованием Taq AB мастер-микса (артикул 764-10, АлкорБио, Россия) и олигонуклеотидных праймеров (ДНК-Синтез, Россия). Реакции рестрикции выполняли согласно инструкциям производителя рестриктаз (СибЭнзим, Россия). Продукты ПЦР и рестрикции подвергали электрофоретическому разделению в 6 % полиакриламидном геле в трис-боратном буфере (TBE $\times 0,75$), окрашивали в водном растворе бромистого этидия и визуализировали в ультрафиолетовых лучах в трансиллюминаторе «Квант-312Б» (Хеликон, Россия).

Дизайн фармакогенетического исследования. После проведения генотипирования все участники были разделены на две генетические группы (геногруппы) в рамках доминантной модели по каждому из генетических вариантов отдельно: носители минорного аллеля (гомозиготы и гетерозиготы) и гомозиготы по мажорному аллелю. Далее проводили анализ ассоциации полиморфизмов в рамках генетических групп с эффективностью терапии АЗ. Анализ был проведен независимо для каждого из десяти генетических вариантов, а также для всех вариантов их парных комбинаций в каждой из групп терапии отдельно.

Статистический анализ осуществляли с помощью IBM SPSS 21. В связи с отсутствием нормального распределения переменных согласно тесту Колмогорова-Смирнова, для сравнения групп пациентов для количественных переменных применяли непараметрический тест Манн-Уитни. Точный тест Фишера использовали для категориальных переменных. Для оценки эффектов терапии в отношении длительности удержания в программе терапии использовали анализ выживаемости Каплана-Майера.

Для оценки ассоциации носительства генетических вариантов с временем выбывания из про-

граммы лечения по любой причине применяли регрессионную модель Кокса. В качестве предикторов, которые могут быть связаны с выбыванием, в процедуру регрессионного анализа Кокса были включены следующие показатели: возраст, пол, вид терапии, геногруппа или комбинация геногрупп [1]. В качестве статистических характеристик приведены средние арифметические значения и медианы. Различия считали статистически значимыми при уровнях значимости p менее 0,050.

Результаты. В исследование было включено 100 пациентов, рандомизированных в группы терапии «Агомелатин» ($N=50$) и «Плацебо» ($N=50$), средний возраст 39,6 лет, 33% женщин. Пациенты из групп терапии не различались по анамнестическим, социально-демографическим и клиническим характеристикам (Табл.1). По результатам клинического исследования было установлено, что в отношении стабилизации ремиссии АЗ агомелатин эффективнее, чем плацебо ($p < 0,001$).

Процедуру генотипирования прошли 99 образцов ДНК, 1 образец был утрачен по техническим причинам. По результатам генотипирования (Табл.2) выявлено, что частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов в составе генетической панели схожи с таковыми в европейской популяции и соответствуют закону Харди-Вайнберга ($p \text{ HWE} > 0,050$) для всех исследованных локусов, кроме *HTR2C rs6318*. Это согласуется с европейскими данными (согласно базе данных dbSNP, для *HTR2C rs6318* в европейской популяции тоже не обнаружено соответствия закону Харди-Вайнберга) и обусловлено тем обстоятельством, что ген *HTR2C* расположен на X-хромосоме, в локусе Xq23, и все лица мужского пола с набором половых хромосом XY в отношении *HTR2C rs6318* находятся в гемизиготном состоянии; при этом стандартная методика расчета HWE применима ограниченно (для обследованных лиц женского пола).

Углубленные статистические подходы для расчета HWE в выборках с присутствием гемизиготных индивидуумов, в частности, метод, предложенный в публикации J. Graffelman [24], в настоящем исследовании применить не удалось из-за малого размера выборки; это явилось ограничением исследования, но все же позволило реализовать для *HTR2C rs6318* запланированный дизайн исследования с делением участников на две подгруппы в рамках вышеописанной доминантной модели.

Оценка ассоциаций полиморфных вариантов генов в составе генетической панели исследования со временем удержания в программе терапии представлена в Табл.3 и 4.

В группе «Агомелатин» обнаружена ассоциация варианта *rs2119882* в гене рецептора мелатонина типа 1 A *MTNR1A* — непосредственной фармакологической мишени агомелатина: носители минорного аллеля Т (генотипов ТТ и ТС) имели риск выбывания из программы в 2,25 раза выше, чем прочие пациенты с учетом коррекции на пол и возраст [$OR=2,25$; 95%ДИ: (1,02–5,00); $p=0,045$].

Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов из групп терапии Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of patients from treatment groups				
Переменная	Категория	Агомелатин (N=50)	Плацебо (N=50)	p
Образование	Начальное	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0,381
	Неполное среднее	2 (4,0%)	3 (6,0%)	
	Среднее	15 (30,0%)	13 (26,0%)	
	Незаконченное высшее	9 (18,0%)	4 (8,0%)	
	Высшее	23 (46,0%)	30 (60,0%)	
Пол	Женский	21 (42,0%)	12 (24,0%)	0,088
	Мужской	29 (58,0%)	38 (76,0%)	
Возраст (полных лет)		39,40 ± 1,46	39,84 ± 1,66	0,832
Трудовая занятость	Работает	33 (66,0%)	37 (74,0%)	0,414
	Не работает	12 (24,0%)	9 (18,0%)	
	Учится	5 (10,0%)	2 (4,0%)	
	Пенсионер / Другое	0 (0,0%)	2 (4,0%)	
Семейное положение	Холост / Не замужем	11 (22,0%)	11 (22,0%)	0,287
	Женат / Замужем	18 (36,0%)	21 (42,0%)	
	Разведен(а)	11 (22,0%)	5 (10,0%)	
	Вдовец / Вдова	1 (2,0%)	5 (10,0%)	
	Другое	9 (18,0%)	8 (16,0%)	
Предпочитаемая крепость алкоголя	Крепкий алкоголь	32 (64,0%)	39 (78,0%)	0,225
	Вино	8 (16,0%)	2 (4,0%)	
	Пиво	8 (16,0%)	7 (14,0%)	
	Слабоалкогольные напитки	2 (4,0%)	2 (4,0%)	
Изменение толерантности за последний год	Снижается	8 (16,0%)	14 (28,0%)	0,293
	Растёт	17 (34,0%)	17 (34,0%)	
	Плато	25 (50,0%)	19 (38,0%)	
Тяжесть синдрома отмены алкоголя по шкале CIWA-AR	4 балла	13 (26,0%)	11 (22,0%)	0,667
	5 баллов	9 (18,0%)	11 (22,0%)	
	6 баллов	15 (30,0%)	19 (38,0%)	
	7 баллов	13 (26,0%)	9 (18,0%)	
Характер потребления алкоголя	Ежедневное	14 (28,0%)	15 (30,0%)	0,939
	Запойное	30 (60,0%)	30 (60,0%)	
	Переменяющееся	6 (12,0%)	5 (10,0%)	
Феномен одиночного пьянства	Да	2 (4,0%)	3 (6,0%)	0,646
	Нет	48 (96,0%)	47 (94,0%)	

Примечание/Note: CIWA-AR — Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Revised

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов генетических вариантов в составе генетической панели исследования
Table 2. Allele and genotype frequencies of genetic variants in the genetic panel of the study

№ п/п	Ген, идентификатор генетического варианта	Собственные результаты			Европейская популяция	
		Генотипы и аллели	% (N)	p HWE	Аллели, генотипы	% (N)
1	<i>DRD2</i> <i>rs6275</i>	AA	14,1 (14)	0,3814	AA	8,9 (19351)
		AG	41,4 (41)		AG	41,9 (91101)
		GG	44,5 (44)		GG	49,2 (106972)
		A	34,8 (55)		A	29,8 (110452)
		G	65,2 (85)		G	70,2 (198073)
2	<i>ANKK1</i> <i>rs1800497</i>	GG	59,6 (59)	0,3238	GG	65,4 (169552)
		GA	37,4 (37)		GA	30,9 (80100)
		AA	3,0 (3)		AA	3,7 (9592)
		G	78,3 (96)		G	80,8 (249652)
		A	21,7 (40)		A	19,2 (89692)
3	<i>CYP1A2*1C</i> <i>rs2069514</i>	GG	93,9 (93)	0,7559	GG	97,40 (13918)
		GA	6,1 (6)		GA	2,59 (370)
		AA	0,0 (0)		AA	0,01 (2)
		G	97,0 (99)		G	98,7 (14288)
		A	3,0 (6)		A	1,3 (372)
4	<i>CYP1A2*1F</i> <i>rs762551</i>	CC	4,0 (4)	0,5239	CC	8,4 (20042)
		CA	37,4 (37)		CA	40,6 (96871)
		AA	58,6 (58)		AA	51,0 (121686)
		C	22,7 (41)		C	28,7 (116914)
		A	77,3 (95)		A	71,3 (218558)
5	<i>HTR2C</i> <i>rs6318</i>	CC	14,1 (14)	<0,0001	CC	10,7 (1886)
		CG	15,2 (15)		CG	11,1 (1956)
		GG	70,7 (70)		GG	78,2 (13782)
		C	21,7 (29)		C	16,3 (3842)
		G	78,3 (85)		G	83,7 (15738)
6	<i>MTNR1B</i> <i>rs10830963</i>	CC	46,5 (46)	0,0899	CC	51,8 (40000)
		CG	48,5 (48)		CG	40,2 (31042)
		GG	5,0 (5)		GG	8,0 (6178)
		C	70,7 (94)		C	71,9 (71042)
		G	29,3 (53)		G	28,1 (37220)
7	<i>OPRK1</i> <i>rs6473797</i>	TT	50,5 (50)	0,1127	TT	55,4 (14616)
		TC	45,5 (45)		TC	37,7 (9946)
		CC	4,0 (4)		CC	6,9 (1820)
		T	73,2 (95)		T	74,3 (24562)
		C	26,8 (49)		C	25,7 (11766)
8	<i>OPRM1</i> <i>rs1799971</i>	AA	74,7 (74)	0,1505	AA	76,0 (474339)
		AG	25,3 (25)		AG	22,3 (139181)
		GG	0,0 (0)		GG	1,7 (10610)
		A	87,4 (99)		A	87,1 (613520)
		G	12,6 (25)		G	12,9 (149791)

Продолжение табл. 2

9	<i>MTNR1A</i> <i>rs2119882</i>	<i>TT</i>	14,2 (14)	0,5789	<i>TT</i>	13,8 (3404)
		<i>TC</i>	43,4 (43)		<i>TC</i>	46,1 (11371)
		<i>CC</i>	42,4 (42)		<i>CC</i>	40,1 (9891)
		<i>T</i>	35,9 (71)		<i>T</i>	36,8 (14775)
		<i>C</i>	64,1 (127)		<i>C</i>	63,2 (21262)
10	<i>MTNR1A</i> <i>rs713224</i>	<i>GG</i>	61,6 (61)	0,8450	<i>GG</i>	77,1 (8703)
		<i>GC</i>	33,3 (33)		<i>GC</i>	19,8 (2235)
		<i>CC</i>	5,1 (5)		<i>CC</i>	3,1 (350)
		<i>G</i>	78,3 (94)		<i>G</i>	87,0 (10938)
		<i>C</i>	21,7 (38)		<i>C</i>	13,0 (2585)

Примечание: Данные по европейской популяции приведены согласно официальной международной базе данных dbSNP [48].

HWE — Hardy-Weinberg Equilibrium.

Минорные аллели выделены жирным шрифтом.

Note: Data for the European population are presented according to the official international dbSNP database [48].

HWE — Hardy-Weinberg Equilibrium.

Minor alleles are highlighted in bold.

Таблица 3. Анализ ассоциаций вариантов генов в составе генетической панели исследования со временем удержания в программе терапии
Table 3. Analysis of associations of gene variants in the genetic panel of the study with retention time in the therapy program

Ген, идентификатор генетического варианта	Агомелатин (N=49)		Плацебо (N=50)	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
<i>DRD2, rs6275</i>	1,01 (0,53–1,94)	0,980	0,98 (0,43–2,23)	0,960
<i>ANKK1, rs1800497</i>	1,10 (0,50–2,10)	0,880	0,85 (0,37–1,94)	0,690
<i>CYP1A2*1C, rs2069514</i>	1,30 (0,50–3,90)	0,610	Нп	1,000
<i>CYP1A2*1F, rs762551</i>	0,96 (0,48–1,91)	0,910	0,79 (0,35–1,79)	0,570
<i>HTR2C, rs6318</i>	0,87 (0,40–1,90)	0,720	1,00 (0,40–2,48)	1,000
<i>MTNR1B, rs10830963</i>	0,90 (0,40–1,70)	0,650	1,78 (0,73–4,32)	0,210
<i>OPRK1, rs6473797</i>	1,30 (0,70–2,50)	0,460	1,16 (0,51–2,64)	0,720
<i>OPRM1, rs1799971</i>	1,20 (0,50–2,40)	0,704	0,77 (0,26–2,29)	0,630
<i>MTNR1A, rs2119882</i>	2,25 (1,02–5,00)	0,045	0,83 (0,38–1,83)	0,650
<i>MTNR1A, rs713224</i>	1,10 (0,50–2,10)	0,865	0,71 (0,31–1,64)	0,420

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, Нп — не было носителей минорного аллеля.

Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Note: ОШ — risk ratio, ДИ — confidence interval, Нп — no carriers of the minor allele.

Statistically significant results are highlighted in bold.

Таб. 4. Ассоциации комбинаций генетических вариантов с длительностью удержания в программе терапии (указаны только значимые комбинации)
Table 4. Associations of combinations of genetic variants with the duration of retention in the therapy program (only significant combinations are indicated)

Параметры	Длительность удержания в программе, недели ($M \pm SD$)		
	Комбинация генетических вариантов	Агомелатин (N=49)	Плацебо (N=50)
Носители комбинации	<i>MTNR1A</i> <i>rs2119882</i> (CT+TT) + <i>DRD2 rs6275</i> (GG)	6,6 $\pm$ 1,0	13,0 $\pm$ 0,7
Прочие пациенты		8,9 $\pm$ 0,7	12,1 $\pm$ 0,6
N		14	12
p		0,045	0,460
ОШ (95%ДИ)		2,13 (1,02–4,46)	0,37(0,15–0,91)
Носители комбинации	<i>MTNR1A</i> <i>rs2119882</i> (CT+TT) + <i>MTNR1B</i> <i>rs 10830963</i> (GG)	6,6 $\pm$ 0,8	12,3 $\pm$ 0,4
Прочие пациенты		9,1 $\pm$ 0,7	12,1 $\pm$ 0,5
N		18	8
p		0,039	0,370
ОШ (95%ДИ)		2,10 (1,04–4,23)	0,60 (0,20–1,85)
Носители комбинации	<i>MTNR1A</i> <i>rs2119882</i> (TT+TC) + <i>ANKK1</i> <i>rs1800497</i> (AA+ GA)	6,0 $\pm$ 0,9	13,6 $\pm$ 0,7
Прочие пациенты		8,8 $\pm$ 0,7	12,1 $\pm$ 0,5
N		11	8
p		0,019	0,310
ОШ (95%ДИ)		2,55 (1,16–5,61)	0,53 (0,16–1,79)
Носители комбинации	<i>MTNR1A</i> <i>rs2119882</i> (CT+TT) + <i>CYP1A2*1C</i> <i>rs2069514</i> (GA)	7,4 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 0,5
Прочие пациенты		9,8 $\pm$ 1,0	11,9 $\pm$ 0,7
N		33	27
p		0,048	0,530
ОШ (95%ДИ)		2,32 (1,01–5,35)	0,78 (0,35–1,71)
Носители комбинации	<i>CYP1A2*1F</i> <i>rs762551</i> (CC+CA) + <i>HTR2C</i> <i>rs6318</i> (CC+ CG)	5,0 $\pm$ 0,0	12,1 $\pm$ 0,7
Прочие пациенты		8,5 $\pm$ 0,6	12,2 $\pm$ 0,5
N		4	4
p		0,042	0,860
ОШ (95%ДИ)		3,32 (1,04–6,42)	0,88 (0,21–3,78)

Примечание: M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Note: M — arithmetic mean, SD — standard deviation, ОШ — risk ratio, ДИ — confidence interval. Statistically significant results are highlighted in bold.

Анализ ассоциаций комбинаций генетических вариантов со временем удержания в программе терапии (см. табл. 4) показал, что имеется ряд сочетаний, преимущественно включающих уже выявленный вариант *rs2119882* в гене *MTNR1A*, носительство которых повышает риск выбывания из программы терапии только у пациентов, получавших агомелатин.

Наиболее выраженная ассоциация детектирована для комбинации минорных аллелей генов *MTNR1A rs2119882* (TT+TC) + *ANKK1 rs1800497* (AA+GA), у носителей которой риск выбывания в 2,55 раза выше ($p=0,019$). Носители минорного аллеля Т варианта *MTNR1A rs2119882* также имеют более высокий риск выбывания, если они одновременно являются гомозиготами по мажорному

аллелю G варианта в гене рецептора дофамина 2 типа: *MTNR1A rs2119882 (CT+TT) + DRD2 rs6275 GG* (риск повышен в 2,20 раза, $p=0,045$), а также гомозиготами по мажорному аллелю G гена рецептора мелатонина типа 1B: *MTNR1A rs2119882 (CT+TT) + MTNR1B rs 10830963 GG* (риск повышен в 2,10 раза, $p=0,039$).

Интересные результаты были получены в отношении комбинаций, включающих варианты в гене цитохрома P450 *CYP1A2*1C*, имеющем важное значение для фармакокинетики агомелатина: в группе «Агомелатин» у носителей минорного аллеля T варианта в гене *MTNR1A* при условии наличия у них минорного аллеля G по варианту в гене *CYP1A2*1C*, связанного со снижением индукции этого цитохрома: *MTNR1A rs2119882(CT+TT) + CYP1A2*1C rs2069514 GA* риск выбывания из программы был повышен в 2,32 раза ($p=0,048$).

Носительство комбинации другого варианта в гене *CYP1A2*, связанного с повышенной индукцией цитохрома, с минорными аллелями полиморфизма в гене серотонинового рецептора типа 2C, важной фармакологической мишенью агомелатина, повышало риск выбывания из программы в 3,32 раза ($p=0,042$): *CYP1A2*1F rs762551 (CC+CA) + HTR2C rs6318(CC+ CG)*.

Обсуждение результатов. В настоящем исследовании нами впервые выявлены потенциальные фармакогенетические маркеры риска снижения продолжительности удержания в программе лечения агомелатином у пациентов с АЗ и коморбидными ДР. Все ассоциации обнаружены исключительно у пациентов, получавших агомелатин. Специфичность данных ассоциаций для группы «Агомелатин» (отсутствие аналогичного эффекта в группе «Плацебо») позволяет считать выявленные маркеры потенциальными фармакогенетическими предикторами сниженной эффективности агомелатина в отношении стабилизации ремиссии АЗ.

Основным результатом стала детекция ассоциации носительства минорного аллеля T *rs2119882* гена *MTNR1A* (melatonin receptor 1A), кодирующего мембранный мелатониновый рецептор MT1—прямую фармакологическую мишень агомелатина, с риском раннего выбывания из программы терапии агомелатином. MT1-рецептор широко экспрессируется в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, сетчатке, гипофизе, сердечно-сосудистой системе, иммунокомпетентных клетках и других периферических тканях.

После связывания с мелатонином MT1 преимущественно взаимодействует с Gi/Go-белками, ингибируя аденилатциклазу, снижая внутриклеточный уровень цАМФ и регулируя сигнальные пути MAPK/ERK, PI3K/Akt и PLC. Через эти механизмы ген *MTNR1A* участвует в регуляции циркадианных ритмов, сна, нейроэндокринной функции, иммунного ответа, антиоксидантной защиты, воспаления и клеточной выживаемости. Нарушение экспрессии *MTNR1A* связывают с развитием аффективных расстройств, сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний и

нейродегенеративных процессов [31]. Стимуляция MT1/MT2-рецепторов важна для ресинхронизации циркадианных ритмов, нормализации сна и регуляции нейроэндокринных процессов [15]. Нарушения циркадианных ритмов, секреции мелатонина и структуры сна широко представлены при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя, и могут сохраняться в течение нескольких недель абстиненции [42].

В экспериментальных моделях активация мелатониновых рецепторов снижала рецидивоподобное употребление алкоголя [53], что подтверждает потенциальную роль мелатонинергической системы в удержании пациентов в противорецидивной терапии. Вариант *rs2119882* расположен в промоторной области гена *MTNR1A* и потенциально может быть связан с изменением транскрипционной активности гена или находиться в неравновесном сцеплении с другим функциональным вариантом. Возможно, у носителей минорного аллеля T ресинхронизирующее действие агомелатина на циркадианную систему выражено слабее, что может сопровождаться недостаточным улучшением сна, сохранением вечерней или ночной тяги к алкоголю, аффективной нестабильностью и, как следствие, более ранним прекращением терапии.

Важными и патогенетически значимыми являются выявленные комбинации, связывающие MT1-рецептор с дофаминовым рецептором 2 типа, носительство которых также было ассоциировано с увеличением риска выбывания из программы терапии агомелатином. Такой результат может отражать взаимодействие двух патогенетических систем: циркадианно-мелатонинергической регуляции и мезолимбической дофаминергической системы в составе «системы вознаграждения». Минорный аллель A *rs1800497* гена *ANKK1*, ранее обозначавшийся как *DRD2 Taq1A*, в ряде исследований и метаанализов был ассоциирован с риском АЗ и изменениями доступности D2-рецепторов, хотя результаты остаются неоднородными, а причинная связь *rs1800497* непосредственно с экспрессией гена *DRD2* окончательно не установлена [33, 55].

У носителей комбинации минорных аллелей *MTNR1A rs2119882 + ANKK1 rs1800497* при потенциально сниженной эффективности MT1-зависимой ресинхронизации циркадианной системы носительство вышеуказанного варианта гена *ANKK1* может дополнительно усиливать дефицит естественного подкрепления, ангедонию или чувствительность к алкоголь-ассоциированным стимулам. В результате улучшение сна и настроения на фоне приема агомелатина может оказаться недостаточным для компенсации сохраняющейся дисфункции «системы вознаграждения», что может проявляться у таких пациентов более выраженной тягой к алкоголю, снижением субъективной эффективности лечения и ранним выбыванием из терапевтической программы.

Повышение риска выбывания из программы терапии при сочетанном носительстве вариантов (*MTNR1A rs2119882 CT/TT*) + (*DRD2 rs6275 GG*)

также может свидетельствовать о совместной работе мелатонинергической и дофаминергической систем. Функциональные свойства *rs6275* в гене *DRD2* изучены значительно слабее, чем эффекты ряда других вариантов *DRD2*, поэтому его следует рассматривать преимущественно как маркер соответствующего локуса или гаплотипа, а не как доказанный функциональный вариант.

Возможно, у носителей указанной комбинации генотипов по изученным нами локусам генов *MTNR1A* + *DRD2* генетически обусловленные особенности D2-рецепторной передачи модифицируют влияние недостаточной циркадианной ресинхронизации на мотивацию, подкрепление и контроль алкогольного поведения, что способствует раннему выбыванию.

Ассоциация носительства комбинации вариантов (*MTNR1A rs2119882 CT/TT*) и (*MTNR1B rs10830963 GG*) с повышением риска выбывания может указывать на возможный суммарный эффект вариантов генов двух основных мелатониновых рецепторов. MT1- и MT2-рецепторы имеют взаимодополняющие функции в регуляции фазы и амплитуды циркадианных ритмов, сна и метаболической синхронизации. Вариант *rs10830963 MTNR1B* является функционально значимым регуляторным полиморфизмом, который связан с изменением экспрессии гена *MTNR1B*, особенно секретиции инсулина и циркадианно-метаболическими фенотипами.

Можно предположить, что сочетание определенных вариантов генов *MTNR1A* и *MTNR1B* создает менее благоприятный рецепторный фон для действия агомелатина: изменение функции обоих мелатонинергических мишеней может ослаблять нормализацию сна и суточной ритмики. У пациентов с АЗ, для которых характерна исходная циркадианная дезорганизация, такой эффект может иметь особенно существенное клиническое значение.

Отдельного внимания заслуживают комбинации, включавшие варианты гена *CYP1A2*, поскольку кодируемый им цитохром играет ведущую роль в фармакокинетике агомелатина. Полиморфные варианты *CYP1A2*1C rs2069514* и *CYP1A2*1F rs762551* способны влиять на экспрессию или индуцируемость фермента, хотя фактическая активность *CYP1A2* также существенно зависит от курения, употребления кофеина, сопутствующих лекарственных средств, воспалительного статуса и функционального состояния печени.

Снижение активности *CYP1A2* потенциально может увеличивать экспозицию агомелатина и риск дозозависимых нежелательных реакций, в то время как высокая индуцируемость фермента может приводить к ускоренному метаболизму и недостаточной концентрации препарата. Исследование фармакокинетических маркеров особенно важно у пациентов с АЗ, поскольку хроническое употребление алкоголя нередко сопровождается заболеваниями печени и изменением активности печеночных ферментов биотрансформации ксенобиотиков. Наиболее клинически значимым побоч-

ным эффектом агомелатина является повышение активности печеночных трансаминаз и редкое лекарственное поражение печени; имеются данные о возможной зависимости риска от дозы и системной экспозиции препарата [22]. Поэтому генетические варианты *CYP1A2* могут иметь значение как для эффективности, так и для безопасности терапии [35,52]. Ассоциация сочетанного носительства вариантов *MTNR1A rs2119882 (CT+TT)* и *CYP1A2*1C rs2069514 GA* с увеличением риска выбывания из программы лечения может отражать одновременное влияние фармакодинамического и фармакокинетического факторов.

При условии, что *rs2069514* действительно связан со сниженной экспрессией или индуцируемостью цитохрома *CYP1A2*, замедление метаболизма может повышать экспозицию агомелатина. На фоне потенциально измененной чувствительности MT1-рецепторов это может не усиливать терапевтический эффект пропорционально концентрации препарата, а увеличивать вероятность дозозависимых нежелательных явлений и прекращения лечения. Однако функциональная интерпретация *CYP1A2 rs2069514* требует осторожности, поскольку для фермента *CYP1A2* характерно значительное влияние негенетических факторов: пола, курения, употребления кофеина, воспаления, сопутствующих лекарственных средств и состояния печени. В ряде исследований показано, что фактическая экспрессия и активность *CYP1A2* могут лучше предсказывать концентрацию его субстратов, чем отдельные генотипы [18]. Поэтому для подтверждения предложенного механизма необходимы измерение концентраций агомелатина и его метаболитов в биологических жидкостях пациентов, оценка активности цитохрома *CYP1A2* и анализ динамики печеночных трансаминаз.

Наибольшее увеличение риска выбывания (в 3,32 раза) наблюдалось при сочетании носительства минорных аллелей по локусам *CYP1A2*1F rs762551* и *HTR2C rs6318*. Этот результат также согласуется с моделью взаимодействия фармакокинетики и фармакодинамики. Вариант *CYP1A2*1F rs762551* связан преимущественно не с постоянно повышенной активностью фермента, а с его измененной индуцируемостью, и функциональный эффект существенно зависит от курения и других внешних факторов [35]. Ускоренный метаболизм агомелатина может приводить к снижению его концентрации, недостаточной активации MT1/MT2-рецепторов и недостаточной блокаде 5-HT_{2C}-рецепторов. При АЗ этот эффект может быть особенно выражен вследствие широкой распространенности среди пациентов курения, способного дополнительно индуцировать цитохром *CYP1A2*. Поскольку агомелатин является антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов [52], изменение функции серотонинового рецептора потенциально способно снижать выраженность антидепрессивного, анксиолитического и антиангедонического действия агомелатина. Комбинация повышенного клиренса препарата и менее благоприятного генетического варианта его серо-

тониновой мишени может приводить к двойному снижению фармакологического эффекта: уменьшению концентрации агомелатина и изменению ответа 5-HT_{2C}-рецептора [52]. Это может объяснять наиболее высокий риск раннего выбывания из программы лечения, выявленный для данной комбинации факторов.

В совокупности, полученные нами результаты позволяют предложить многоуровневую модель фармакогенетической вариабельности ответа на агомелатин. Первый уровень образуют варианты генов непосредственных фармакологических мишеней препарата — *MTNR1A*, *MTNR1B* и *HTR2C*, способные модифицировать мелатонинергическую ресинхронизацию и серотонинергическую регуляцию. Вторым уровнем представлен вариантами генов дофаминовой системы *DRD2* и *ANKK1*, которые могут влиять на подкрепление, ангедонию, мотивацию и риск рецидива. Третий уровень включает варианты гена *CYP1A2*, определяющие индивидуальную экспозицию агомелатина и потенциальный баланс между эффективностью и безопасностью. Наиболее неблагоприятный профиль может формироваться при одновременном наличии сниженной чувствительности фармакологических мишеней, дисрегуляции «системы вознаграждения» и слишком высокой либо слишком низкой экспозиции препарата.

Таким образом, минорный аллель *T rs2119882* в гене *MTNR1A* может рассматриваться как основной кандидатный фармакодинамический маркер риска меньшей продолжительности удержания в программе терапии агомелатином. Фенотипические особенности носителей комбинации этого варианта с определенными аллелями генов *ANKK1*, *DRD2*, *MTNR1B* и *CYP1A2*, а также сочетания минорных аллелей *CYP1A2*1F* + *HTR2C rs6318* указывают на возможное совместное влияние циркадианной, серотонинергической, дофаминергической и фармакокинетической систем.

Ограничения исследования. Исследование имело поисковый характер, поэтому результаты требуют независимой репликации в более крупных выборках. В частности, имеется высокий риск ошибок I рода (ложноположительных результатов) при малых размерах групп, например при анализе групп с комбинацией генотипов разных генов ($N=4$ для комбинации *CYP1A2*1F* + *HTR2C*). В нашем исследовании имеется тенденция к преобладанию мужчин в группе «Плацебо» по сравнению с группой «Агомелатин»: 76% против 58% ($p=0,088$). Хотя это различие не достигает порога статистической значимости, возможные различия между мужчинами и женщинами могут влиять как на фармакокинетику, так и на течение коморбидных расстройств, что также необходимо проверить в будущих исследованиях.

Функциональные свойства большинства исследованных полиморфных вариантов окончательно не установлены. Поэтому выявленные ассоциации следует рассматривать как связь с кандидатными локусами, а не как прямое доказательство изменения функции соответствующих белков. Иссле-

дование не включало определение концентраций агомелатина и его метаболитов, функциональную оценку активности фермента *CYP1A2*, измерение экспрессии исследуемых генов и другие молекулярные исследования, которые могли бы подтвердить предполагаемые биологические механизмы выявленных фармакогенетических ассоциаций.

Заключение. В настоящем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании впервые выявлены фармакогенетические факторы, потенциально определяющие эффективность терапии агомелатином у пациентов с АЗ и коморбидными ДР. Наши результаты позволяют предположить, что ответ на агомелатин имеет полигенную архитектуру и обусловлен не отдельными полиморфными вариантами, а их функциональным взаимодействием, определяющим чувствительность непосредственных фармакологических мишеней препарата, особенности его метаболизма и нейробиологические механизмы патогенеза АЗ. Полученные результаты создают основу для разработки полигенной фармакогенетической панели, предназначенной для прогнозирования эффективности терапии АЗ агомелатином у пациентов с АЗ и коморбидными ДР.

В перспективе использование подобных панелей может способствовать более обоснованному назначению агомелатина, ранней идентификации пациентов с потенциально низкой эффективностью лечения или повышенным риском нежелательных реакций, а также снижению вероятности преждевременного прекращения терапии АЗ. Несмотря на необходимость независимой репликации результатов в более крупных выборках и их функциональной валидации, настоящее исследование демонстрирует перспективность использования комбинированных фармакогенетических панелей при выборе терапии в психиатрии и наркологии и представляет собой важный этап на пути создания алгоритмов персонализированного назначения агомелатина у пациентов с АЗ и коморбидной депрессией. Следующим этапом развития данного направления представляется создание и валидация интегральной прогностической модели, объединяющей фармакогенетические данные с клиническими характеристиками пациента, показателями тяжести АЗ, выраженности депрессивной симптоматики, особенностями циркадианных нарушений, функцией печени и другими биомаркерами.

Такой мультимодальный подход потенциально позволит существенно повысить точность прогнозирования ответа на терапию и станет основой для внедрения персонализированных алгоритмов лечения в реальную клиническую практику.

Литература / References

1. Алексеева Н.П. Комбинаторный анализ двух форм скрытой периодичности категориальных последовательностей. Вестник Санкт-Петербургского университета. Математика. Механика. Астрономия. 2007;3:55-64. Alekseeva NP. The combinatorial analysis of two basic forms of hidden periodicity in categorial sequences. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Matematika. Mekhanika. Astronomiya. 2007;3:55-64. (In Russ.).
2. Гриневиц 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. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022;56(3):13-29. Grinevich VP, Nemets VV, Krupitsky EM, Gainetdinov RR, Budygin EA. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2022;56(3):13-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>
3. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. Вопросы наркологии. 2016;3:3-29. Kibitov AO. Scope and prospects of pharmacogenetic research in narcology: prevention, therapy, rehabilitation. Voprosy narkologii. 2016;3:3-29. (In Russ.).
4. Кибитов А.О. Генетические аспекты наркологических заболеваний Москва.: Прометей; 2021. Kibitov A.O. Geneticheskie aspekty narkologicheskikh zabolevanij Moskva.: Prometej; 2021. (In Russ.).
5. Кибитов А.О., Анохина И.П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Вопросы наркологии. 2017;2-3:42-85. Kibitov AO, Anokhina IP. Etiology and pathogenesis of substance use disorders: a critical role of genetic factors. Voprosy narkologii. 2017;2-3:42-85. (In Russ.).
6. Крупицкий 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 for stabilizing remission and preventing relapse in alcoholism: foreign studies. Voprosy narkologii. 2003;1:51-61. (In Russ.).
7. Крупицкий Е.М., Ахметова Э.А., Асадуллин А.Р. Фармакогенетика химических зависимостей. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(4-1):12-20. Krupitsky EM, Akhmetova EA, Asadullin AR. Pharmacogenetics of chemical addictions. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2019;(4-1):12-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-12-20>
8. Николишин А.Е., Гофман А.Г., Кибитов А.О. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности. Наркология. 2016;15(8) (176):80-87. Nikolishin AE, Gofman AG, Kibitov AO. Alcohol dependence and depression: dopamine neuromediation as the clue to the study of comorbidity. Nar-kologiya. 2016;15(8)(176):80-87. (In Russ.).
9. Рыбакова К.В., Вязова А.И., Гончаров О.В., Скурат Е.П., Березина А.А., Климанова С.Г., Крупицкий Е.М. Оценка взаимосвязи ангедонии, качества сна и влечения к алкоголю у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2025;59(4-2):109-119. Rybakova KV, Vyazova AI, Goncharov OV, Skurat EP, Berezina AA, Klimanova SG, Krupitsky EM. Assessment of the relationship between anhedonia, sleep quality and alcohol craving in patients with alcohol dependence and comorbid depression. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2025;59(4-2):109-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2025-4-2-1195>
10. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Рыбакова Т.Г., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Зубова Е.Ю., Крупицкий Е.М. Предикторы длительности ремиссии алкогольной зависимости у больных с различным качеством ремиссии. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2014;3:31-37. Rybakova KV, Dubinina LA, Rybakova TG, Kiselev AS, Neznakov NG, Zubova EYu, Krupitsky EM. Predictors of duration of remission of alcohol dependence in patients with different quality of remission. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2014;3:31-37. (In Russ.).
11. Agabio R, Trogu E, Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;4:CD008581. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008581.pub2>
12. Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. Sleep Medicine Reviews. 2003;7(6):523-539. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)90005-0](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)90005-0)
13. Brummett BH, Babyak MA, Williams RB, et al. A putatively functional polymorphism in the HTR2C gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress. PLoS One. 2014;9(12):e114451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114451>

14. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Campanella D, Rapini G, Olivieri L, Di Natale S, Carano A, Valchera A, Di Marco G, Ferri F, Vellante F, Iasevoli F, Martinotti G, Di Giannantonio M. Agomelatine beyond Borders: Current Evidences of Its Efficacy in Disorders Other Than Major Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(1):1111–1130.
<https://doi.org/10.3390/ijms16011111>
15. De Bodinat C, Delagrangre P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*. 2014;171(15):3604–3619.
<https://doi.org/10.1111/bph.12720>
16. Demirkan A, Lahti J, Direk N, et al. Somatic, positive and negative domains of the Center for Epidemiological Studies Depression scale: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Psychol Med*. 2016;46(8):1613–1623.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002081>
17. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(2):617–622.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0805517106>
18. Fekete F, Menus Á, Tóth K, et al. CYP1A2 expression rather than genotype is associated with olanzapine concentration in psychiatric patients. *Sci Rep*. 2023;13:18507.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-45752-6>
19. 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>
20. 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>
21. Foulds JA, Adamson SJ, Boden JM, Williman JA, Mulder RT. Depression in patients with alcohol use disorders: Systematic review and meta-analysis of outcomes for independent and substance-induced disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2015;185:47–59.
22. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, Connemann BJ. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2014;15(7):694–702.
<https://doi.org/10.2174/1389200215666140926155041>
23. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FAJL. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism*. 2015;64(12):1650–1657.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.08.003>
24. Graffelman J, Weir BS. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium at biallelic genetic markers on the X chromosome. *Heredity (Edinb)*. 2016;116(6):558–68.
<https://doi.org/10.1038/hdy.2016.20>
25. 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
26. Grant S, Azhar G, Han E, Booth M, Motala A, Larkin J, Hempel S. Clinical interventions for adults with comorbid alcohol use and depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(10):e1003822.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003822>
27. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, Venkateswaran V, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018;392(10152):1015–1035.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)
28. Haljas K, Amare AT, Alizadeh BZ, et al. Melatonin receptor 1B gene rs10830963 polymorphism, depressive symptoms and glycaemic traits. *Ann Med*. 2018;50(8):704–712.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1509118>
29. Hartwell EE, Feinn R, Morris PE, et al. Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the μ -opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder. *Addiction*. 2020;115(8):1426–1437.
<https://doi.org/10.1111/add.14975>
30. 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>
31. Huang YS, Wu SD, Chen HC, et al. Melatonin receptor signaling in human pathologies: from molecular mechanisms to therapeutic targets. *Function*. 2026;7(3):e011.
<https://doi.org/10.1152/function.011.2026>
32. Iovieno N, Tedeschini E, Bentley KH, Evins AE, Papakostas GI. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(8):1144–1151.
<https://doi.org/10.4088/JCP.10m06278>
33. Jung Y, Montel RA, Shen PH, Mash DC, Goldman D. Assessment of the association of D2 dopamine receptor gene and reported allele frequencies with alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1914940.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.14940>
34. Kamal M, Gbahou F, Guillaume JL, et al. Convergence of melatonin and serotonin (5-HT) signaling at MT2/5-HT2C receptor heteromers. *J Biol Chem*. 2015;290(18):11537–11546.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.559542>

35. Koonrungsesomboon N, Khatsri R, Wongchomroo P, Teekachunhatean S. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(6):760-768. <https://doi.org/10.1038/s41397-017-0011-3>
36. 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>
37. Kraschewski A, Reese J, Angheliescu I, et al. Association of the dopamine D2 receptor gene with alcohol dependence: haplotypes and subgroups of alcoholics as key factors for understanding receptor function. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(7):513-527. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32832d7fd3>
38. Kurhaluk N. Melatonin and alcohol-related disorders. *Chronobiol Int.* 2020;37(6):781-803. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1761372>
39. Lai HMX, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: a systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence.* 2015;154:1-13.
40. Li C, Shi Y, You L, Wang L, Chen ZJ. Melatonin receptor 1A gene polymorphism associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(2):130-134. <https://doi.org/10.1159/000323542>
41. McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Research: Current Reviews.* 2019;40(1):01. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.01>
42. Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;99:109831. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109831>
43. Nunes EV, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(15):1887-1896. <https://doi.org/10.1001/jama.291.15.1887>
44. Onaemo VN, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Alcohol Use Disorder and the Persistence/Recurrence of Major Depression. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2020;65(11):775-784. <https://doi.org/10.1177/0706743720923065>
45. Özkan-Kotiloğlu S, Kaya-Akyüz D, Yurdakul R, Yıldırım MA, Özgür-İlhan İ. Effect of PDYN and OPRK1 polymorphisms on the risk of alcohol use disorder and the intensity of depressive symptoms. *Alcohol Alcohol.* 2023;58(4):404-414. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agad036>
46. Park CI, Hwang SS, Kim HW, Kang JI, Lee SH, Kim SJ. Association of opioid receptor gene polymorphisms with drinking severity and impulsivity related to alcohol use disorder in a Korean population. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(1):30-38. <https://doi.org/10.1111/cns.13138>
47. Petrakis IL, Gonzalez G, Rosenheck R, Krystal JH. Comorbidity of Alcoholism and Psychiatric Disorders: An Overview. *Alcohol Research & Health.* 2002;26(2):81-89
48. Phan L, Zhang H, Wang Q, Villamarin R, Hefferon T, Ramanathan A, Kattman B. The evolution of dbSNP: 25 years of impact in genomic research. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D925-D931. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae977>
49. Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, Cheng JC, Qiu Y. Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(20):2204-7. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31817e0424>
50. Racagni G, Riva MA, Molteni R, et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(8):574-587. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.595823>
51. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Belmonte C, Román M, Vieira de Lara D, Zubiaur P, Koller D, Mejía G, Abad-Santos F. Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics. *J Psychopharmacol.* 2019;33(4):522-531. <https://doi.org/10.1177/0269881119827959>
52. Stahl SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectr.* 2014;19(3):207-212. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000248>
53. Vengeliene V, Noori HR, Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(13):2897-2906. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.143>
54. 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>
55. Wang F, Simen A, Arias A, Lu QW, Zhang H. A large-scale meta-analysis of the association between the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism and alcohol dependence. *Hum Genet.* 2013;132(3):347-358. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1251-6>

Сведения об авторах

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии амбулаторных больных с аддиктивными расстройствами, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: druggen@mail.ru

Улитина Анна Сергеевна — к.м.н., заведующий учебно-научной лабораторией кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Вершинина Екатерина Геннадьевна — аспирант кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: katerina-vershinina0610@mail.ru

Заботина Анна Михайловна — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», НИЦ «Курчатовский институт». 188300, Россия, Ленинградская область, г. Гатчина, микрорайон Орлова роща, д. 1. E-mail: a.zabotina@gmail.com

Пчелина Софья Николаевна — д.б.н., руководитель Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; заведующий лабораторией молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова, НИЦ «Курчатовский институт». E-mail: sopchelina@hotmail.com

Белякова Людмила Анатольевна — к.т.н., старший научный сотрудник отдела биомедицинской статистики Управления научных исследований ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова». E-mail: belmil@list.ru

Вязова Анастасия Игоревна — м.н.с. отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: tni.spb@mail.ru

Рыбакова Ксения Валерьевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения терапии стационарных больных с аддиктивными расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: kvrybakova@yandex.ru

Сироткина Ольга Васильевна — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», НИЦ «Курчатовский институт». E-mail: olga_sirotkina@mail.ru

Вавилова Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель Института Аддиктологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. E-mail: krueator@gmail.com

Поступила 18.08.2026

Received 18.08.2026.2025

Принята в печать 02.09.2026

Accepted 02.09.2026

Дата публикации 30.10.2026

Date of publication 30.10.2026