

# Ассоциации VNTR-полиморфизма гена SLC6A3 с эффектами пролонгированного налтрексона при алкогольной зависимости: роль опиоидной модуляции дофаминергического тонуса

Мирошкин С. С.<sup>1</sup>

заведующий наркологическим отделением

Скрябин В. Ю.<sup>2</sup>

к.м.н., доцент, кафедра наркологии

Тимербулатов И. Ф.<sup>2</sup>

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, кафедра наркологии

Соболев Е. С.<sup>2</sup>

к.м.н., доцент, кафедра наркологии

Сычев Д. А.<sup>2</sup>

академик РАН, д.м.н., профессор, ректор

1 – ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗМ», Москва, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

**Автор для корреспонденции.** Мирошкин Сергей Сергеевич; **e-mail:** sergofren@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ген дофаминового транспортера *SLC6A3* (*DAT1*) регулирует синаптический уровень дофамина, непосредственно взаимодействуя с опиоидной системой в мезолимбическом пути вознаграждения. Его VNTR-полиморфизм может модулировать ответ на антагонист  $\mu$ -опиоидных рецепторов налтрексон. **Цель исследования.** Оценка влияния VNTR *SLC6A3* на эффективность пролонгированного налтрексона (ПН) при алкогольной зависимости (АЗ) с акцентом на опиоид-дофаминовое взаимодействие как ключевой механизм действия препарата. **Материал и методы исследования.** В 180-дневном проспективном исследовании 100 русскоязычных пациентов славянского происхождения с АЗ получали ежемесячные инъекции ПН. Проведено генотипирование VNTR *SLC6A3* методом ПЦП с электрофоретической детекцией фрагментов. Валидация 20% образцов секвенированием (ABI 3500xl) подтвердила 100% точность. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=1,32$ ,  $p=0,25$ ): 10R/10R (n=63), 9R/10R (n=33), 9R/9R (n=4). Оценивались продолжительность ремиссии, приверженность к терапии, частота рецидивов, динамика патологического влечения (шкала PACS), а также фенотипические характеристики (структура влечения и тип мотивации). **Результаты исследования.** У носителей генотипа 9R/10R зафиксированы наиболее благоприятные клинические исходы: 153,7 $\pm$ 33,1 дней ( $p=0,047$ ), завершенность терапии — 81,8% ( $p=0,048$ ), снижение влечения по PACS = -7,3 $\pm$ 2,1 ( $p<0,001$ ). Группа 9R/9R (n=4) не включалась в статистические сравнения из-за малочисленности. Риск рецидива у носителей  $\geq 1$  аллеля 9R: OR=0,49 (95% CI: 0,24–0,99;  $p=0,048$ ). **Заключение.** VNTR *SLC6A3* может модулировать эффективность ПН через влияние на дофаминергический тонус, определяющий чувствительность опиоидной системы к блокаде. Промежуточная экспрессия *DAT* у гетерозигот 9R/10R, вероятно, оптимизирует способность налтрексона подавлять опиоид-индуцированный выброс дофамина в прилежащем ядре. Полученные данные подчеркивают необходимость изучения полигенного фона (включая *OPRM1*) для персонализации терапии.

**Ключевые слова:** SLC6A3, DAT1, алкогольная зависимость, пролонгированный налтрексон, фармакогенетика, дофамин, рецидив

**doi:** 10.29234/2308-9113-2025-13-3-18-30

**Для цитирования:** Мирошкин С. С., Скрыбин В. Ю., Тимербулатов И. Ф., Соболев Е. С., Сычев Д. А. Ассоциации VNTR-полиморфизма гена SLC6A3 с эффектами пролонгированного налтрексона при алкогольной зависимости: роль опиоидной модуляции дофаминергического тонуса. *Медицина* 2025; 13(3): 18-30

## Введение

Алкогольная зависимость (АЗ) остается одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смертности в мире, несмотря на наличие эффективных методов лечения [1]. Одним из перспективных направлений в профилактике рецидивов при АЗ является применение пролонгированной формы налтрексона, селективного антагониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов, блокирующего опиоид-опосредованное усиление дофаминергической передачи в прилежащем ядре [2]. Однако индивидуальный ответ на данную терапию значительно варьирует, что побуждает исследователей искать предикторы эффективности лечения, включая фармакогенетические факторы.

Дофаминовая система, находящаяся под контролем опиоидной сигнализации, играет ключевую роль в формировании патологического влечения, мотивационных установок и механизма вознаграждения при зависимости от алкоголя [3]. Ген *SLC6A3*, кодирующий транспортер дофамина (DAT), регулирует обратный захват дофамина из синаптической щели и, таким образом, влияет на дофаминовую нейротрансмиссию в мезолимбической системе. Полиморфизм с переменным числом tandemных повторов (*VNTR*) в 3'-нетранслируемой области гена *SLC6A3*, известный как *DAT1-VNTR*, является функционально значимым и связан с различиями в экспрессии транспортера и уровнем дофамина в синапсах. Наиболее распространенные аллели – 9-повторный (*9R*) и 10-повторный (*10R*). Функциональный *VNTR*-полиморфизм (*9R/10R*) модулирует экспрессию DAT: аллель *10R* ассоциирован с повышенной плотностью транспортера и сниженным внеклеточным дофамином в стриатуме, особенно у европеоидов [4]. Поскольку блокада  $\mu$ -рецепторов налтрексоном опосредует антирецидивный эффект через нормализацию опиоид-дофаминового взаимодействия, вариабельность DAT может влиять на клинический ответ.

Ранее было показано, что полиморфизм *DAT1-VNTR* может влиять на импульсивность, мотивационную регуляцию и риск рецидивов при различных формах зависимого поведения, включая зависимость от психостимуляторов и никотина [5-7]. Однако данных о влиянии этого полиморфизма на эффективность терапии при алкогольной зависимости, в том числе при использовании пролонгированного налтрексона, в настоящее время крайне недостаточно. Неясными остаются и потенциальные связи между *VNTR*-профилем *SLC6A3*

и клинико-психопатологическими фенотипами, включая структуру патологического влечения и мотивационные особенности пациентов.

Ранее большинство исследований, посвящённых фармакогенетическим аспектам терапии АЗ, сосредотачивались на анализе полиморфизмов *OPRM1 (A118G)* и *COMT (Val158Met)*, а также на применении пероральных форм налтрексона. Влияние *VNTR*-полиморфизма гена *SLC6A3* на эффективность пролонгированной формы препарата до настоящего времени изучено недостаточно. Это обуславливает необходимость углубленного анализа роли дофаминового транспортера в контексте опиоид-дофаминового взаимодействия при использовании ПН.

## Цель исследования

Настоящее исследование направлено на оценку влияния полиморфизма *SLC6A3 (DAT1-VNTR)* на клинические исходы терапии пролонгированным налтрексоном у пациентов с алкогольной зависимостью. Основное внимание уделяется взаимосвязи между генотипом и такими параметрами, как продолжительность ремиссии, частота рецидивов, завершённость терапии, динамика патологического влечения и структура мотивации к лечению. Полученные данные позволят оценить возможность использования данного полиморфизма в качестве фармакогенетического маркера для персонализации антирецидивной терапии.

## Материалы и методы исследования

В проспективное исследование были включены 100 пациентов с диагнозом «Синдром зависимости от алкоголя, состояние воздержания» (F10.20/F10.21 по МКБ-10), проходивших лечение в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в период с мая 2017 по май 2018 года. Все пациенты находились в состоянии клинической ремиссии и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, включавшее фармакотерапию пролонгированным налтрексоном и генетическое тестирование. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 28.11.2016 г.

Критерии включения: возраст 18-75 лет; подтвержденный диагноз алкогольной зависимости в стадии ремиссии; завершённая терапия синдрома отмены алкоголя; отсутствие признаков интоксикации по данным клинического обследования и лабораторных маркеров (отрицательные тесты на алкоголь, нормальный уровень карбогидрат-дефицитного трансферрина – CDT); способность к сотрудничеству.

Критерии исключения: острые психотические состояния, деменция или иные тяжелые когнитивные нарушения, декомпенсированные соматические заболевания (печеночная, почечная или сердечно-сосудистая недостаточность), беременность и лактация, подтвержденное употребление опиоидов (включая положительный результат налоксоновой пробы), гиперчувствительность к налтрексону, а также отказ от инъекционной терапии.

*Процедура исследования.* Исследование включало несколько последовательных этапов: первичный скрининг, назначение пролонгированной терапии налтрексоном, молекулярно-генетическое тестирование и наблюдение за пациентами в течение полного курса лечения (180 дней). На этапе включения проводилась оценка соответствия критериям отбора, сбор анамнеза, физикальное обследование, а также базовые лабораторные анализы, включая определение уровней печеночных ферментов (АЛТ, АСТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и CDT – биомаркеров употребления алкоголя.

После подписания информированного согласия и подтверждения клинической ремиссии всем участникам проводилась первая внутримышечная инъекция препарата «Вивитрол» в дозе 380 мг (День 0). Одновременно осуществлялся забор венозной крови для определения генотипа по полиморфизму гена *SLC6A3 (DAT1-VNTR)*. Генотипирование полиморфизма *DAT1-VNTR* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим электрофорезом продуктов амплификации в 2% агарозном геле. Использовали праймеры: прямой 5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3', обратный 5'-СТТССТGGAGGTCACGGCTCAAGG-3'. Продукты ПЦР визуализировали окрашиванием бромистым этидием. Аллели идентифицировали по размеру фрагментов: 9R (~480 п.н.), 10R (~520 п.н.). Для контроля качества 20% случайно отобранных образцов подвергли секвенированию на системе ABI 3500xl (Applied Biosystems, США). Ошибок генотипирования не выявлено. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=1,32$ ,  $p=0,25$ ).

Всего участникам планировалось ввести шесть инъекций с интервалом в 30 дней (на 0, 30, 60, 90, 120 и 150 дни), лечение проходило в амбулаторных условиях. Пациенты посещали клинику на контрольных визитах в те же временные точки – на 30-й, 60-й, 90-й, 120-й, 150-й и 180-й дни. На каждом визите проводилась комплексная оценка: соблюдение трезвости (на основе клинического интервью, уровней ГГТ и CDT), выраженность патологического влечения к алкоголю по шкале PACS [8], безопасность терапии (по шкале UKU [9]), а также приверженность к терапии.

Под рецидивом понималось любое подтвержденное употребление алкоголя, произошедшее в течение действия последней инъекции (в пределах 28 дней), установленное по совокупности анамнестических и лабораторных данных. Употребление после пропуска инъекции или досрочного выхода из исследования также классифицировалось как рецидив. Завершенностью терапии считалось получение всех

шести инъекций в предусмотренные сроки; прерывание участия на любом этапе фиксировалось как незавершенный курс.

Патологическое влечение оценивалось по шкале PACS на 0, 30, 60, 90, 120 и 150 дни. Ремиссия и рецидивы анализировались по итогам всего 180-дневного курса.

*Психопатологические фенотипы: мотивация и тип патологического влечения.* У всех участников в исходной точке проводилась комплексная психопатологическая оценка, включавшая оценку структуры патологического влечения к алкоголю по классификации В.Б. Альтшулера [10], а также мотивационного профиля участия в терапии. Структура ПВА оценивалась по четырем компонентам согласно классификации В.Б. Альтшулера: идеаторный, аффективный, вегетативный и поведенческий. Для объективизации результатов врачи-исследователи использовали структурированный опросник с валидизированным глоссарием признаков, основанный на клинико-феноменологической системе Альтшулера. Доминирующим считался компонент, набравший наибольшее количество баллов.

Мотивационный профиль определялся на основании интервью и включал три уровня:

- Внутренняя мотивация – участие в лечении по инициативе пациента, с осознанной установкой на изменение поведения и поддержание трезвости;
- Внешняя мотивация – участие под давлением извне (со стороны семьи, работодателя, социальных структур);
- Индифферентная позиция – отсутствие выраженной мотивации, пассивное согласие на участие в программе.

Дополнительно использовалась оценочная шкала реабилитационного потенциала, адаптированная из методики Т.Н. Дудко [11]. Суммарный балл отражал интегральную способность пациента к ресоциализации и был классифицирован как высокий ( $\geq 150$  баллов), умеренный (70–149) или низкий ( $< 70$ ). Оценка проводилась в исходной точке до начала терапии и использовалась в качестве дополнительной ковариаты при анализе терапевтических исходов.

*Статистическая обработка результатов.* Анализ данных проводился с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 26.0 и Statistica 13.0. Для описательной статистики рассчитывались средние значения, стандартные отклонения и частотные показатели. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае отклонения от нормального распределения применялись непараметрические методы.

Для сравнения двух независимых групп по количественным переменным использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона или точного критерия Фишера, при необходимости.

Рецидив употребления алкоголя и завершенность терапии анализировались как бинарные переменные. Для оценки ассоциации генотипа с этими исходами использовались методы однофакторной и многофакторной логистической регрессии. В многофакторные модели включались демографические (возраст, пол), анамнестические (длительность заболевания, возраст начала злоупотребления) и мотивационные переменные (тип мотивации, уровень реабилитационного потенциала), если они демонстрировали значимую связь с исходом на предварительном этапе. Результаты регрессии представлены в виде отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI).

## Результаты исследования

В исследуемой выборке преобладали носители *10R/10R*-генотипа полиморфизма *DAT1-VNTR* гена *SLC6A3*, составив 63% ( $n = 63$ ) от общего числа участников. Гетерозиготный генотип *9R/10R* был выявлен у 33% пациентов ( $n = 33$ ), а редкий генотип *9R/9R* – лишь у 4% ( $n = 4$ ). Таким образом, совокупная доля носителей *9R*-аллеля составила 37% ( $n = 37$ ).

Продолжительность ремиссии в течение 180-дневного наблюдения различалась в зависимости от генотипа. Пациенты с генотипом *9R/10R* имели наибольшую длительность ремиссии – в среднем  $153,7 \pm 33,1$  дня. У носителей *10R/10R* этот показатель составил  $137,3 \pm 44,5$  дня ( $p = 0,047$ ), а у пациентов с генотипом *9R/9R* –  $131,3 \pm 42,1$  дня. Несмотря на малочисленность последней группы, общая тенденция свидетельствует о возможном благоприятном влиянии *9R*-аллеля на продолжительность ремиссии, особенно в гетерозиготном состоянии.

Анализ частоты рецидивов показал, что у носителей *9R/10R* рецидивы регистрировались в 33,3% случаев, тогда как в группе *10R/10R* – у 49,2% ( $p = 0,039$ ). В группе *9R/9R* частота рецидивов составила 50%, однако из-за малого количества наблюдений данное различие не достигло статистической значимости. Результаты логистической регрессии показали, что наличие *9R*-аллеля ассоциировано со сниженным риском рецидива в течение 180 дней терапии (OR = 0,49; 95% CI: 0,24-0,99;  $p = 0,048$ ), при этом включение смешивающих переменных (возраст, пол, тип патологического влечения, мотивация, реабилитационный потенциал) не изменило уровня значимости.

Завершенность курса терапии также зависела от *VNTR*-профиля. В группе *9R/10R* полный курс лечения завершили 81,8% пациентов, тогда как среди носителей *10R/10R* этот показатель составил 66,7% ( $p = 0,048$ ). В подгруппе *9R/9R* завершенность терапии составила

50%. Указанные различия подчеркивают потенциальную роль полиморфизма *SLC6A3* в удержании пациентов в программе антирецидивного лечения.

Динамика патологического влечения, оцененная по шкале PACS, продемонстрировала выраженное снижение в группе *9R/10R*: с  $12,1 \pm 3,2$  баллов на момент включения до  $4,8 \pm 2,5$  к 180-му дню ( $p < 0,001$ ). У пациентов с генотипом *10R/10R* снижение также наблюдалось, но было менее выраженным (с  $11,9 \pm 3,8$  до  $6,7 \pm 3,4$ ;  $p = 0,012$ ). В подгруппе *9R/9R* изменений, достигших статистической значимости, не зафиксировано. Межгрупповые различия к концу наблюдения оставались достоверными ( $p = 0,046$ ).

Феноменологический анализ структуры патологического влечения показал, что у носителей *9R*-аллеля чаще выявлялись идеаторные и вегетативные компоненты (45,9% и 18,9% соответственно), в то время как у пациентов с генотипом *10R/10R* преобладали поведенческие и аффективные проявления (27% и 30,2%). Связь между доминирующим компонентом влечения и завершенностью терапии также подтвердилась: при преобладании идеаторного компонента курс завершили 82,6% пациентов, тогда как при поведенческом – лишь 55,6%.

Анализ мотивационного профиля показал, что среди носителей *9R*-аллеля внутренняя (осознанная) мотивация к лечению встречалась чаще – у 59,5% пациентов, в сравнении с 39,7% в группе *10R/10R* ( $p = 0,037$ ). Завершенность терапии у пациентов с внутренней мотивацией составила 84,6%, тогда как при внешней – 56,7%, а при формальной – лишь 33,3%.

Переносимость терапии налтрексоном не отличалась между генотипическими группами. Частота и профиль побочных эффектов (боль в месте инъекции, утомляемость, снижение аппетита) были сопоставимыми во всех группах, что исключает влияние генотипа *SLC6A3* на переносимость препарата и не может объяснять различия в завершенности курса лечения.

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования указывают на возможную модулирующую роль *VNTR SLC6A3* в эффективности ПН при АЗ, опосредованную взаимодействием дофаминергической и опиоидной систем. Нейробиологическое объяснение благоприятного профиля гетерозигот *9R/10R* может заключаться в следующем:

- 1) Опиоид-дофаминовый баланс: антагонист  $\mu$ -рецепторов налтрексон блокирует ингибирующее действие опиоидов на ГАМКергические интернейроны вентральной области покрышки (VTA) [12], что приводит к дезингибции дофаминовых нейронов и усилению дофаминергического тонуса в прилежащем ядре (NAc) – ключевой структуре системы вознаграждения [2]. Аллель *10R SLC6A3* ассоциирован с высокой

плотностью DAT и ускоренным клиренсом внеклеточного дофамина [4,13]. У *10R/10R* гомозигот исходно сниженный дофаминовый тонус и/или ограниченные резервы дофаминергической системы могут нивелировать про-дофаминергический эффект налтрексона, уменьшая его способность противодействовать подкрепляющим свойствам алкоголя. У гетерозигот *9R/10R* промежуточная экспрессия DAT поддерживает более сбалансированный дофаминергический фон, на котором блокада  $\mu$ -рецепторов реализует свой антирецидивный эффект полнее.

2) Компульсивность и опиоидная сигнализация: выявленная связь генотипа *10R/10R* с поведенческим компонентом влечения согласуется с данными о роли стриатальной опиоидной сигнализации (особенно через  $\delta$ - и  $\mu$ -рецепторы) в персистирующем компульсивном поиске алкоголя [14]. Высокая плотность DAT у *10R/10R* может способствовать компенсаторной гиперэкспрессии энкефалинов в дорсальном стриатуме, усиливая опиоидный драйв компульсивного поведения [15]. Хотя налтрексон блокирует  $\mu$ -/ $\delta$ -рецепторы, подавление этого драйва у пациентов с выраженной компульсивностью может быть недостаточным.

Функционально *10R*-аллель *SLC6A3* традиционно связывается с более высоким уровнем экспрессии транспортера дофамина DAT, что приводит к ускоренному обратному захвату дофамина и, как следствие, снижению его концентрации в синаптической щели. Напротив, *9R*-аллель ассоциирован с относительно сниженной экспрессией DAT и более высоким уровнем внеклеточного дофамина, особенно в мезокортиколимбической системе. В контексте терапии налтрексоном, механизм которого опосредован блокадой опиоидных рецепторов и модуляцией дофаминергической передачи, наличие *9R*-аллеля может усиливать антирецидивный эффект за счет более сохранной дофаминергической активности в системах вознаграждения. Это согласуется с гипотезой о том, что эффективность антагонистов опиоидных рецепторов может зависеть от уровня дофаминергического дефицита, определяемого в том числе генетически.

Полученные данные согласуются с отдельными наблюдениями в литературе, где *9R*-аллель ассоциировался с лучшим ответом на психофармакотерапию у пациентов с нарушениями регуляции дофаминовой передачи, включая синдром дефицита внимания и зависимость от психоактивных веществ. Однако результаты по алкоголизму остаются ограниченными и противоречивыми, что может быть связано с неоднородностью дизайнов исследований, различиями в типе терапии (оральный налтрексон, пролонгированная форма, комбинированные вмешательства) и характеристиками выборок. Настоящее исследование дополняет существующую базу данных, являясь первым, в котором оценивается вклад *SLC6A3 VNTR*-полиморфизма в эффективность именно пролонгированной формы налтрексона в контексте алкогольной зависимости.

Особый интерес представляет выявленная взаимосвязь между *SLC6A3*-генотипом и феноменологической структурой патологического влечения к алкоголю. Преобладание идеаторных и вегетативных компонентов у носителей *9R*-аллеля может указывать на

особенности аффективной и мотивационной регуляции, опосредованные дофаминергической дисфункцией [16]. В свою очередь, доминирование поведенческих и аффективных компонентов у пациентов с *10R/10R* может отражать более выраженный импульсивно-компульсивный паттерн влечения, ассоциированный с худшими прогнозами терапии. Включение этих параметров в комплексную оценку состояния пациента при инициации терапии может повысить точность прогноза эффективности.

Также заслуживает внимания выявленная связь между *SLC6A3*-генотипом и типом мотивации к лечению. Пациенты с *9R*-аллелем чаще демонстрировали внутреннюю, осознанную мотивацию, что может свидетельствовать о большей когнитивной вовлеченности в процесс выздоровления и лучшей рефлексии проблем, связанных с алкоголем. Эти особенности также могут опосредоваться нейробиологическими механизмами, в которых участвует дофаминовая система, включая регуляцию мотивации, импульсивности и принятия решений [17]. Таким образом, генетический профиль может выступать не только биологическим, но и поведенческим маркером эффективности лечения.

Важно подчеркнуть, что переносимость терапии не зависела от варианта гена *SLC6A3*, а частота побочных реакций была сопоставима во всех группах, что исключает влияние данного маркера на профиль безопасности препарата. Это подтверждает, что различия в завершенности терапии не являются следствием различий в переносимости, а связаны с терапевтической эффективностью и мотивационными аспектами.

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует, что *VNTR*-полиморфизм гена *SLC6A3 (DAT1)* может рассматриваться как потенциальный предиктор эффективности пролонгированного налтрексона при лечении алкогольной зависимости. Генотип *9R/10R* ассоциирован с наиболее благоприятными исходами, в том числе с длительной ремиссией, высоким уровнем завершенности курса, меньшим влечением к алкоголю и сниженным риском рецидива.

Ограничениями данного исследования являются малая выборка, особенно для группы *9R/9R*, что исключило ее из анализа; отсутствие группы контроля (плацебо); фокус на одном гене без учета полиморфизма *OPRM1 A118G* – ключевого фармакогенетического предиктора ответа на налтрексон. Полученные результаты требуют репликации на независимых выборках с большим размером и включением анализа *OPRM1*.

## Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что *VNTR*-полиморфизм гена *SLC6A3 (DAT1)* может косвенно влиять на эффективность терапии алкогольной зависимости пролонгированной формой налтрексона через модуляцию дофаминергического тонуса,

определяющего нейропластичность опиоидной системы и ответ на блокаду  $\mu$ -рецепторов. Наиболее перспективным представляется генотип *9R/10R*, потенциально оптимизирующий способность налтрексона нормализовать опиоид-дофаминовое взаимодействие в мезолимбической системе. Для верификации роли DAT1 как фармакогенетического маркера и его внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования с большими выборками, контролем полиморфизма *OPRM1* и использованием объективных нейрофизиологических маркеров (например, ПЭТ с лигандами *DAT/D2*-рецепторов).

## Литература

1. Park S.H., Kim D.J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies. *Clin Mol Hepatol*. 2020; 26(4): 652-661, doi: 10.3350/cmh.2020.0160
2. Alongkronrusmee D., Chiang T., van Rijn R.M. Delta Opioid Pharmacology in Relation to Alcohol Behaviors. *Handb Exp Pharmacol*. 2018; 247: 199-225, doi: 10.1007/164\_2016\_30
3. Hansson A.C., Gründer G., Hirth N., Noori H.R., Spanagel R., Sommer W.H. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 106: 141-164, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.010
4. Heinz A., Goldman D., Jones D.W., Palmour R., Hommer D., Gorey J.G., Lee K.S., Linnoila M., Weinberger D.R. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(2): 133-139, doi: 10.1016/S0893-133X(99)00099-8
5. Brody A.L., Mandelkern M.A., Olmstead R.E., Scheibal D., Hahn E., Shiraga S., Zamora-Paja E., Farahi J., Saxena S., London E.D., McCracken J.T. Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(7): 808-816, doi: 10.1001/archpsyc.63.7.808
6. Congdon E., Lesch K.P., Canli T. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B(1): 27-32, doi: 10.1002/ajmg.b.30557
7. Brewer A.J. 3rd, Nielsen D.A., Spellicy C.J., Hamon S.C., Gingrich J., Thompson-Lake D.G., Nielsen E.M., Mahoney J.J. 3rd, Kosten T.R., Newton T.F., De La Garza R. 2nd. Genetic variation of the dopamine transporter (DAT1) influences the acute subjective responses to cocaine in volunteers with cocaine use disorders. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(6): 296-304, doi: 10.1097/FPC.000000000000137
8. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(8): 1289-1295
9. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987; 334: 1-100, doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
10. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии. М.: Имидж, 1994. 216 с.
11. Дудко Т.Н. Уровни реабилитационного потенциала наркологических больных как основа дифференцированной системы их медико-социальной реабилитации. *Вопросы наркологии* 2000; (3): 13-21.

12. Fields H.L., Margolis E.B. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci.* 2015; 38(4): 217-225, doi: 10.1016/j.tins.2015.01.002
13. van Dyck C.H., Malison R.T., Jacobsen L.K., Seibyl J.P., Staley J.K., Laruelle M., Baldwin R.M., Innis R.B., Gelernter J. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *J Nucl Med.* 2005; 46(5): 745-751.
14. van Rijn R.M., Brissett D.I., Whistler J.L. Dual efficacy of delta opioid receptor-selective ligands for ethanol drinking and anxiety. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 335(1): 133-139, doi: 10.1124/jpet.110.170969
15. Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(8): 760-773, doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
16. Volkow N.D., Baler R.D. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci.* 2015; 38(6): 345-352, doi: 10.1016/j.tins.2015.04.002
17. Goldstein R.Z., Volkow N.D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(11): 652-669, doi: 10.1038/nrn3119

## Associations of SLC6A3 gene VNTR polymorphism with the effects of extended-release naltrexone in alcohol dependence: Role of the opioid modulation of dopaminergic tonus

**Miroshkin S. S.**<sup>1</sup>

*Head, Narcology Department*

**Skryabin V. Yu.**<sup>2</sup>

*Associate Professor, Chair for Narcology*

**Timerbulatov I. F.**<sup>2</sup>

*Doctor of Medicine, Professor, Chair for Narcology*

**Sobolev E. S.**<sup>2</sup>

*Associate Professor, Chair for Narcology*

**Sychev D. A.**<sup>2</sup>

*Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, Rector*

*1 – Moscow Research and Practical Centre for Addictions, Moscow, Russian Federation*

*2 – Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation*

**Corresponding author.** Miroshkin Sergei Sergeevich; **e-mail:** sergofren@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** None declared.

### Abstract

**Background.** The dopamine transporter gene *SLC6A3* (*DAT1*) regulates synaptic dopamine levels by directly interacting with the opioid system in the mesolimbic reward pathway. Its VNTR polymorphism may modulate the response to the  $\mu$ -opioid receptor antagonist naltrexone. **Purpose of the study.** To evaluate the effect of VNTR *SLC6A3* on the efficacy of extended-release naltrexone (ER-N) in alcohol dependence (AD), with a focus on opioid-dopamine interaction as a key mechanism of action of the drug. **Material and methods.** In a 180-day prospective study, 100 Russian-speaking patients of Slavic origin with AD received monthly injections of PN. Genotyping of VNTR *SLC6A3* was performed by PCR with electrophoretic detection of fragments. Validation of 20% of samples by sequencing (ABI 3500xl) confirmed 100% accuracy. The distribution of genotypes corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium ( $\chi^2=1.32$ ,  $p=0.25$ ): *10R/10R* (n=63), *9R/10R* (n=33), *9R/9R* (n=4). The duration of remission, adherence to

therapy, frequency of relapses, dynamics of pathological craving (PACS scale), as well as phenotypic characteristics (craving structure and type of motivation) were assessed. **Results.** Carriers of the *9R/10R* genotype had the most favourable clinical outcomes: 153.7±33.1 days ( $p=0.047$ ), completion of therapy — 81.8% ( $p=0.048$ ), decrease in craving according to PACS = -7.3±2.1 ( $p<0.001$ ). The *9R/9R* group ( $n=4$ ) was not included in statistical comparisons due to its small size. The risk of relapse in carriers of  $\geq 1$  9R allele: OR=0.49 (95% CI: 0.24–0.99;  $p=0.048$ ). **Conclusion:** VNTR *SLC6A3* may modulate the efficacy of PN by influencing dopaminergic tone, which determines the sensitivity of the opioid system to blockade. Intermediate DAT expression in *9R/10R* heterozygotes likely optimises naltrexone's ability to suppress opioid-induced dopamine release in the nucleus accumbens. The data obtained highlight the need to study the polygenic background (including *OPRM1*) for personalising therapy.

**Keywords:** SLC6A3, DAT1, alcohol dependence, extended-release naltrexone, pharmacogenetics, dopamine, relapse

## References

1. Park S.H., Kim D.J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies. *Clin Mol Hepatol.* 2020; 26(4): 652-661, doi: 10.3350/cmh.2020.0160
2. Alongkronrusmee D., Chiang T., van Rijn R.M. Delta Opioid Pharmacology in Relation to Alcohol Behaviors. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 247: 199-225, doi: 10.1007/164\_2016\_30
3. Hansson A.C., Gründer G., Hirth N., Noori H.R., Spanagel R., Sommer W.H. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: Convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019; 106: 141-164, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.010
4. Heinz A., Goldman D., Jones D.W., Palmour R., Hommer D., Gorey J.G., Lee K.S., Linnoila M., Weinberger D.R. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 22(2): 133-139, doi: 10.1016/S0893-133X(99)00099-8
5. Brody A.L., Mandelkern M.A., Olmstead R.E., Scheibal D., Hahn E., Shiraga S., Zamora-Paja E., Farahi J., Saxena S., London E.D., McCracken J.T. Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(7): 808-816, doi: 10.1001/archpsyc.63.7.808
6. Congdon E., Lesch K.P., Canli T. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 147B(1): 27-32, doi: 10.1002/ajmg.b.30557
7. Brewer A.J. 3rd, Nielsen D.A., Spellicy C.J., Hamon S.C., Gingrich J., Thompson-Lake D.G., Nielsen E.M., Mahoney J.J. 3rd, Kosten T.R., Newton T.F., De La Garza R. 2nd. Genetic variation of the dopamine transporter (DAT1) influences the acute subjective responses to cocaine in volunteers with cocaine use disorders. *Pharmacogenet Genomics.* 2015; 25(6): 296-304, doi: 10.1097/FPC.000000000000137
8. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999; 23(8): 1289-1295.
9. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987; 334: 1-100, doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
10. Al'tshuler V.B. Patologicheskoe vlechenie k alkogolju: voprosy kliniki i terapii. [Craving to alcohol: clinical and therapeutic issues.] Moscow: Image, 1994. 216 p. (In Russ.)
11. Dudko T.N. Urovni reabilitacionnogo potenciala narkologicheskikh bol'nyh kak osnova differencirovannoj sistemy ih mediko-socia'noj reabilitacii. [Levels of rehabilitation potential in drug addicts as the basis for a

differentiated system of medical and social rehabilitation.] *Voprosy narkologii [Issues in Addiction Medicine]* 2000; (3):13-21.

12. Fields H.L., Margolis E.B. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci.* 2015; 38(4): 217-225, doi: 10.1016/j.tins.2015.01.002

13. van Dyck C.H., Malison R.T., Jacobsen L.K., Seibyl J.P., Staley J.K., Laruelle M., Baldwin R.M., Innis R.B., Gelernter J. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *J Nucl Med.* 2005; 46(5): 745-751.

14. van Rijn R.M., Brissett D.I., Whistler J.L. Dual efficacy of delta opioid receptor-selective ligands for ethanol drinking and anxiety. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 335(1): 133-139, doi: 10.1124/jpet.110.170969

15. Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(8): 760-77, doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8

16. Volkow N.D., Baler R.D. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci.* 2015; 38(6): 345-352, doi: 10.1016/j.tins.2015.04.002

17. Goldstein R.Z., Volkow N.D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(11): 652-669, doi: 10.1038/nrn3119