

Полиморфизм 3435С>Т гена *ABCB1* (rs1045642) не влияет на профиль эффективности и безопасности мirtазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью

Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Скрыбин В.Ю., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычѳв Д.А.

¹ *Московский научно-практический центр (МНПЦ) наркологии
Россия, 109390, г. Москва, ул. Люблинская, 37/1*

² *Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1*

РЕЗЮМЕ

Введение. Миртазапин используется для лечения пациентов с депрессивными расстройствами. Немалая доля пациентов данной группы не отвечает должным образом на терапию миртазапином, при этом у многих отмечается развитие нежелательных лекарственных реакций типа А. По результатам ранее проводимых исследований показано, что в биотрансформации миртазапина принимает участие гликопротеин Р, активность которого в высокой степени зависит от полиморфизма кодирующего его гена.

Цель. Изучить влияние полиморфизма гена *ABCB1* на эффективность и безопасность терапии миртазапином у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. В исследование было включено 119 пациентов мужского пола с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью (средний возраст $38,7 \pm 16,0$ лет). В качестве терапии использовали миртазапин в дозе $(37,8 \pm 13,8)$ мг/сут. Оценка профиля эффективности производилась с помощью психометрических шкал. Профиль безопасности оценивался с помощью валидизированной шкалы UKU Side-Effect Rating Scale. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. По результатам исследования не получены статистически значимые результаты в показателях оценки эффективности и безопасности (баллы по шкале HAMD в конце курса терапии: (CC) 2,5 [2,0; 4,0], (CT) 2,0 [1,0; 3,0] и (TT) 2,0 [1,0; 3,0], $p > 0,999$; по шкале UKU: (CC) 3,0 [2,8; 3,0], (CT) 3,0 [3,0; 3,0] и (TT) 3,0 [3,0; 3,0], $p > 0,999$).

Заключение. Продемонстрировано отсутствие влияния полиморфизма 3435С>Т гена *ABCB1* (rs1045642) на показатель клинической эффективности и безопасности миртазапина.

Ключевые слова: миртазапин, *ABCB1*, фармакогенетика, биотрансформация, персонализированная медицина, депрессивные расстройства, алкогольная зависимость.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-10073).

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 6 от 16.05.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

✉ *Застрожин Михаил Сергеевич*, e-mail: mszastrozhin@gmail.com.

Для цитирования: Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Скрябин В.Ю., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Полиморфизм 3435С>Т гена ABCB1 (rs1045642) не влияет на профиль эффективности и безопасности мirtазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 73–79. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-73-79>.

Polymorphism 3435c> t of the ABCB1 gene (rs1045642) does not affect the mirtazapine efficiency and safety profile in patients with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder

Zastrozhin M.S.^{1,2}, Grishina E.A.², Ryzhikova K.A.², Skryabin V.Yu.¹, Koporov S.G.¹, Bryun E.A.^{1,2}, Sychev D.A.²

¹ *Moscow Research and Practical Centre on Addictions
37/1, Lyublinskaya Str., Moscow, 109390, Russian Federation*

² *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Mirtazapine is used to treat patients with depressive disorders. A large proportion of patients in this group do not adequately respond to mirtazapine therapy, while many develop undesirable drug reactions of type A. According to the previous studies, P-gp is involved in the biotransformation of mirtazapine, the activity of which is highly dependent on the polymorphism of the gene encoding it.

Aim. The aim of our study was to study the effect of mirtazapine gene polymorphism on the efficacy and safety of mirtazapine therapy in patients with depressive disorders, comorbid with alcohol dependence.

Materials and methods. The study included 119 male patients with depressive disorders, comorbid with alcohol dependence (age 38.7 ± 16.0 years). As a therapy, mirtazapine was used at a dose of 37.8 ± 13.8 mg / day. Evaluation of the effectiveness profile was carried out using psychometric scales. The safety profile was evaluated using the UKU Side-Effect Rating Scale. Genotyping was carried out by polymerase chain reaction in real time.

Results. In the course of the study, results statistically significant in terms of evaluating efficacy and safety were not obtained (HAMD scores at the end of the course of therapy: (CC) 2.5 [2.0; 4.0], (CT) 2.0 [1.0; 3.0] and (TT) 2.0 [1.0; 3.0], $p > 0.999$; according to the UKU scale: (CC) 3.0 [2.8; 3.0], (CT) 3.0 [3.0; 3.0] and (TT) 3.0 [3.0; 3.0], $p > 0.999$).

Conclusion. The study of 119 patients with depressive disorders comorbid with alcohol dependence showed that 3435C> T polymorphism of the ABCB1 gene (rs1045642) does not affect the clinical efficacy and safety of mirtazapine.

Key words: mirtazapine, ABCB1, pharmacogenetics, biotransformation, personalized medicine, depressive disorder, alcohol use disorder.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this manuscript.

Source of financing. This work was supported by the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 18-75-10073).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Ethical Committee under the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 6 of 16.05.2017). All patients signed an informed consent.

For citation: Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Skryabin V.Yu., Koporov S.G., Bryun E.A., Sychev D.A. Polymorphism 3435c> t of the ABCB1 gene (rs1045642) does not affect the mirtazapine efficiency

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства являются одними из наиболее часто встречающихся коморбидных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью [1]. Для лечения пациентов с депрессивными расстройствами применяются антидепрессанты [2]. Одним из представителей данной группы является мirtазапин [2]. Несмотря на то, что тетрациклические антидепрессанты включены в рекомендации по лечению депрессивных расстройств, количество резистентных пациентов и пациентов с зарегистрированными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) остается высоким [3].

Гликопротеин Р (P-glycoprotein, P-gp) участвует в фармакокинетике многих лекарств, используемых в психофармакотерапии пациентов с депрессивными расстройствами [4]. При этом ген, кодирующий ABCB1, является высокополиморфным, что может оказывать влияние на активность P-gp, как повышать ее, так и понижать [5]. Изменение активности может приводить к изменению скорости элиминации ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств (ЛС) субстратов, что в свою очередь может сказываться на их эффективности и безопасности [6].

Выделяют четыре группы метаболизаторов: «экстенсивные» (распространенные, extensive metabolizers) – с нормальной скоростью метаболизма. «Медленные» (poor metabolizers), имеющие мутации в гене ABCB1, приводящие к значительному снижению активности кодируемого белка и замедлению метаболизма ЛС-субстратов, что может вызывать риск развития НЛР. «Промежуточные» (intermediate metabolizers): имеют мутацию только в одной из гомологичной хромосоме, что снижает активность P-gp, но не настолько выражено, как у медленных метаболизаторов. «Ультрабыстрые» (ultra-rapid metabolizers) – обладают генетически детерминированной высокой активностью P-gp, что приводит к ускорению элиминации ЛС-субстратов и снижению терапевтической эффективности [7].

Цель данного исследования – оценить влияние полиморфизма гена ABCB1 на профиль эффективности и безопасности мirtазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика испытуемых. В исследовании принимали участие 119 пациентов

мужского пола (средний возраст $(38,71 \pm 15,96)$ лет). Критерии включения в исследование: «F32.x Депрессивный эпизод», а также наличие коморбидного диагноза и «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости средней стадии неосложненный. Воздержание в условиях, ограничивающих потребление алкоголя (F.10.212)»; наличие подписанного информированного согласия; терапия, содержащая мirtазапин, длительностью 16 сут, монотерапия. Критерии исключения: наличие других психических расстройств; наличие выраженных соматических расстройств (за исключением алкогольного гепатита и токсической энцефалопатии); применение в терапии иных психотропных препаратов; клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $>1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); масса тела менее 60 или превышающая 100 кг; возраст 75 лет и более; наличие противопоказаний к применению мirtазапина.

Оценка эффективности и безопасности терапии. Для оценки эффективности мirtазапина применяли международные психометрические шкалы: Пенсильванскую шкалу патологического влечения (Pennsylvanian Alcohol Craving Scale, PACS) [8], Визуально-аналоговую шкалу оценки влечения к алкоголю (ВАШ) [9], Шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression, CGI) [10], Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) [11], Шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D) [12]. Профиль безопасности исследовали с помощью шкал оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale, UKU) [13]. Исследование пациентов проводили на 1-, 9- и 16-е сут терапии, включавшей мirtазапин.

Генотипирование. Для проведения генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 16-е сут после начала применения мirtазапина в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия). Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP's) 3435C>T гена ABCB1 (rs1045642) использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторах Dtlite (ДНК-Технология, Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager (BioRad, США) и наборы «SNP-Скрин» (Синтол, г. Москва, Россия). В каждом наборе «SNP-Скрин» использовались два аллель-специфичных зонда, которые позволили отдельно определять сразу два

аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Статистический анализ. Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statsoft Statistica v. 10.0 (Dell Statistica, Tulsa, США). При выборе метода брали во внимание результаты статистической проверки выборок на соответствие нормальному закону распределения, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Различия считали статистически значимыми при уровне статистической значимости $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных использовали U-тест Манна – Уитни, с дальнейшей коррекцией полученных уровней значимости с помощью теста Бенджамини – Хохберга, ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Анализ нескольких выборок данных непрерывного типа производили с помощью H-теста

Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического теста Спирмена. Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам генотипирования ABCB1 по полиморфному маркеру 3435C>T (rs1045642) у 119 испытуемых, были получены следующие данные: количество пациентов, являющихся носителями генотипа CC, составило 20 (16,8%), генотипа CT – 70 (58,8%), генотипа TT – 29 (24,4%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 4,00$; $p\text{-value} = 0,05$).

Результаты анализа данных психометрических шкал (PACS, ВАШ, CGI, HADS, HAMD) и шкалы оценки побочного действия ЛС (UKU) для пациентов, получавших мirtазапин на 1-, 9- и 16-е сут исследования, представлены в табл. 1–3.

Таблица 1

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших мirtазапин, на 1-е сут исследования, $Me [Q_1; Q_3]$				
Шкала	CC	CT	TT	p-value
PACS	11,0 [11,0; 11,0]	11,0 [11,0; 11,0]	11,0 [11,0; 11,0]	>0,999
ВАШ	51,0 [50,8; 52,0]	49,0 [46,0; 52,8]	49,0 [47,0; 51,0]	>0,999
CGI	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	0,086
HADS	37,0 [36,0; 38,0]	36,0 [34,2; 38,0]	37,0 [36,0; 38,0]	>0,999
HAMD	22,0 [21,0; 22,0]	22,0 [21,0; 23,0]	22,0 [21,0; 22,0]	0,636
UKU	0,5 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	>0,999

Таблица 2

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших мirtазапин, на 9-е сут исследования, $Me [Q_1; Q_3]$				
Шкала	CC	CT	TT	p-value
PACS	7,5 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 7,0]	>0,999
ВАШ	32,5 [31,0; 35,2]	32,0 [31,0; 33,8]	32,0 [30,0; 36,0]	>0,999
CGI	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	>0,999
HADS	25,0 [24,0; 26,2]	24,0 [23,0; 25,0]	24,0 [22,0; 25,0]	>0,999
HAMD	15,0 [14,0; 16,0]	15,0 [13,0; 16,0]	14,0 [14,0; 15,0]	>0,999
UKU	2,0 [2,0; 2,2]	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	>0,999

Таблица 3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших мirtазапин, на 16-е сут исследования, $Me [Q_1; Q_3]$				
Шкала	CC	CT	TT	p-value
PACS	1,0 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	>0,999
ВАШ	5,5 [3,5; 7,2]	4,0 [3,0; 5,8]	5,0 [4,0; 6,0]	>0,999
CGI	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	>0,999
HADS	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [1,2; 5,0]	4,0 [2,0; 5,0]	>0,999
HAMD	2,5 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	>0,999
UKU	3,0 [2,8; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	>0,999

Динамика изменения баллов по шкале HAMD у пациентов с разными генотипами представлена на рис. 1. К 1-м сут исследования изучаемые выборки уже имели статистически значимые различия: (CC) 22,0 [21,0; 22,0], (CT) 22,0 [21,0; 23,0] и (TT) 22,0 [21,0; 22,0], $p = 0,035$. К 9-м сут исследования статистически значимые различия перестали наблюдаться у носителей разных генотипов по изучаемому полиморфному маркеру: (CC) 15,0 [14,0; 16,0], (CT) 15,0 [13,0; 16,0] и (TT) 14,0 [14,0;

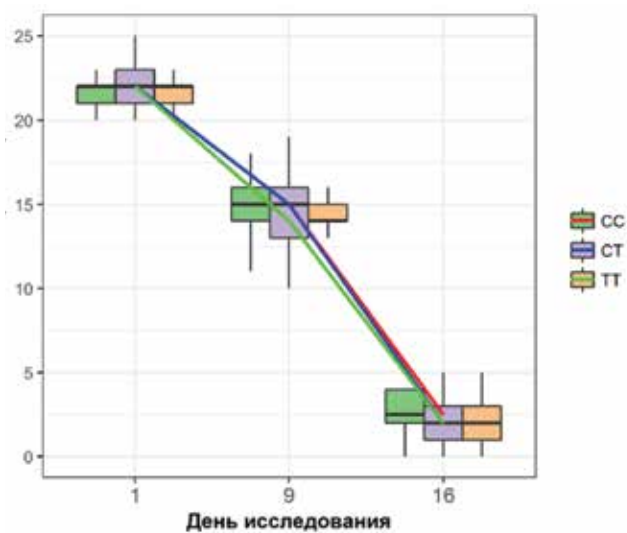


Рис. 1. Изменение баллов по шкале HAMD у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCBI* (rs1045642)

В 1-е сут исследования баллы статистически значимо не отличались у носителей разных генотипов: (CC) 0,5 [0,0; 1,0], (CT) 1,0 [0,0; 1,0] и (TT) 0,0 [0,0; 1,0], $p = 0,535$. К 9-м сут статистически значимые различия пропали: (CC) 2,0 [2,0; 2,2], (CT) 2,0 [2,0; 2,0] и (TT) 2,0 [2,0; 3,0], $p = 0,502$. Статистически значимая разница не получена и на 16-е сут терапии: (CC) 3,0 [2,8; 3,0], (CT) 3,0 [3,0; 3,0] и (TT) 3,0 [3,0; 3,0], $p > 0,999$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ данных профиля клинической эффективности и безопасности миртазапина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCBI* (rs1045642) показал отсутствие статистически значимых различий в показателях эффективности и безопасности ($p > 0,999$).

Это может говорить о том, что данный полиморфный маркер не оказывает влияния на клиническую эффективность и безопасность терапии пациентов изучаемой группы.

15,0], $p = 0,627$. В последние, 16-е сут исследования, как и на втором визите, статистической разницы не получено: (CC) 2,5 [2,0; 4,0], (CT) 2,0 [1,0; 3,0] и (TT) 2,0 [1,0; 3,0], $p > 0,999$. По другим психометрическим шкалам была получена аналогичная динамика в изменении баллов, что и по шкале HAMD.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР (UKU) в разные дни исследования представлено на рис. 2.

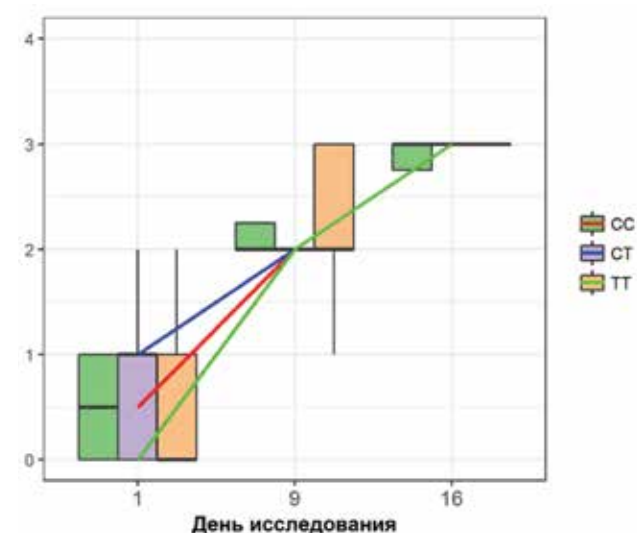


Рис. 2. Изменение баллов по шкале UKU у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCBI* (rs1045642)

Таким образом, исходя из полученных результатов о том, что полиморфизм гена не оказывает влияния на эффективность и безопасность терапии миртазапином у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, возможно предположить, что перед назначением миртазапина пациентам данной категории учитывать результаты генотипирования по локусам данного гена не нужно. В то же время при назначении миртазапина необходимо принимать во внимание полиморфизм гена *CYP2D6*, так как показано, что его полиморфизм может оказывать влияние на профиль эффективности и безопасности миртазапина у пациентов данной категории [14–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании на группе из 119 пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, было продемонстрировано отсутствие влияния полиморфизма 3435C>T гена *ABCBI* (rs1045642) на показатели профиля эффективности и безопасности миртазапина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boschloo L., Vogelzangs N., Smit J.H., van den Brink W., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx B.W. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J. Affect Disord.* 2011; 131 (1–3): 233–242. DOI: 10.1016/j.jad.2010.12.014.
2. Shiv G., Akhilesh J., Manaswi G. Guidelines for the pharmacological management of depression. *Indian J. Psychiatry.* 2017; 59 (1): 34–50. DOI: 10.4103/0019-5545.196973.
3. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol. Med.* 2001; 7 (5): 201–204. DOI: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
4. Peters E.J., Reus V., Hamilton S.P. The ABCB1 transporter gene and antidepressant response. *F1000 Biol. Rep.* 2009; 1: 23. DOI: 10.3410/B1-23.
5. Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., Schwab M., Nies A.T. Impact of genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: update of the literature. *Clin. Pharmacokinet.* 2015; 54 (7): 709–735. DOI: 10.1007/s40262-015-0267-1.
6. Ieiri I., Takane H., Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43 (9): 553–576. DOI: 10.2165/00003088-200443090-00001.
7. Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016; 14 (5): 298–313. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.03.008.
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. Gould D., Kelly D., Goldstone L., Gammon J. Visual Analogue Scale (VAS). *Journal of Clinical Nursing.* 2001; 10 (5): 697–706. DOI: 10.1046/j.1365-2702.2001.00525.x.
10. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007; 4 (7): 28–37.
11. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
12. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23 (1): 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
13. 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.
14. Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Chumakov E.M., Bryun E.A., Sychev D.A. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97 (8): 781–785. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0177.
15. Zastrozhin M.S., Sorokin A.S., Agibalova T.V., Grishina E.A., Antonenko A.P., Rozochkin I.N., Duzhev D.V., Skryabin V.Y., Galaktionova T.E., Barna I.V., Orlova A.V., Aguzarov A.D., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers. *Hum. Psychopharmacol.* 2018; 33 (6): e2677. DOI: 10.1002/hup.2677.
16. Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Miroshkin S.S., Bryun E.A., Sychev D.A. Pharmacogenetics of alcohol addiction: current perspectives. *Appl. Clin. Genet.* 2019; 12: 131–140. DOI: 10.2147/TACG.S206745.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность всем врачам и заведующим Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы за неоценимую помощь в проведении данного исследования, а также сотрудникам и администрации учреждений, на базе которых проводились лабораторные исследования.

Вклад авторов

Застрожин М.С. – разработка дизайна исследования, набор участников исследования, взятие биоматериала, проведение генотипирования, статистическая обработка данных, написание статьи. Скрябин В.Ю. – набор участников исследования, взятие биоматериала, проведение генотипирования, статистическая обработка данных, написание статьи. Рыжикова К.А. – проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи. Гришина Е.А. – разработка дизайна лабораторной части исследования, проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи. Копоров С.Г. – разработка дизайна исследования, помощь в решении административных и этических вопросов, проверка и редактирование текста статьи. Брюн Е.А. – разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи. Сычёв Д.А. – идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

Сведения об авторах

Застрожин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, руководитель лаборатории генетики и фундаментальных исследований, МНПЦ наркологии; доцент, кафедра наркологии, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0003-0607-4812.

Скрябин Валентин Юрьевич, канд. мед. наук, зав. 16-м наркологическим отделением, МНПЦ наркологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-4942-8556.

Гришина Елена Анатольевна, д-р биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0002-5621-8266.

Рыжикова Кристина Анатольевна, науч. сотрудник, отдел молекулярной медицины, НИИ молекулярной и персонализированной медицины, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0003-3505-8520.

Копоров Сергей Георгиевич, канд. мед. наук, директор, МНПЦ наркологии, г. Москва. ORCID 0000-0003-2584-4832.

Брюн Евгений Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, президент МНПЦ наркологии; зав. кафедрой наркологии, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0002-8366-9732.

Сычѳв Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0002-4496-3680.

(✉) **Застрожин Михаил Сергеевич**, e-mail: mszastrozhin@gmail.com.

Поступила в редакцию 09.08.2019

Подписана в печать 25.12.2019