

Роль вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4 серотонинергической системы в формировании аддиктивных расстройств: нарративный обзор литературы

The role of the 5-HTTLPR gene variation of the SLC6A4 serotonergic system in the development of addictive disorders: a narrative review

doi: 10.17816/CP15611

Обзор

Alexey Krylov, Nadezhda Pavlova,

Alexey Bochurov

*Yakut Science Centre of Complex Medical Problems,
Yakutsk, Russia*

Алексей Крылов, Надежда Павлова,

Алексей Бочуров

*ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных
медицинских проблем», Якутск, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: Addictive disorders remain a global problem, affecting health, society and the economy. The etiopathogenesis of addictions, which have a multifactorial nature, is poorly understood, making it difficult to develop personalized treatment approaches. Of particular interest is the *SLC6A4* gene, which regulates serotonergic transmission. The 5-HTTLPR variation of this gene is associated with the risk of addictions, but the data are contradictory due to the heterogeneity of clinical manifestations and pleiotropic effects of the gene. Integration of genetic, environmental and neurobiological factors into multidimensional models is becoming relevant.

AIM: The aim of this study is to assess the role of 5-HTTLPR variations in the *SLC6A4* gene of the serotonergic system in the development of addictive disorders.

METHODS: The manuscripts were searched in the MEDLINE and eLIBRARY.RU databases using the keywords in Russian and English: “*SLC6A4*”, “5-HTTLPR”, “addictive disorders”, “pharmacogenetics”, “serotonin”, “antidepressants”, “ethnic differences”. After eliminating duplicates and a two-stage screening (by titles/annotations and full-text analysis) of the 1,561 discovered papers, the final review included 41 publications that meet the stated inclusion criteria.

RESULTS: The S-allele of 5-HTTLPR is associated with an increased risk of addictions and comorbid affective disorders, but its role is ambiguous due to the heterogeneity of symptoms. Ethnic differences have been identified: the S-allele predominates (70.6–80.9%) in Asian populations, the L-allele in Europeans (38.5–66.7%). Unique neurobiological markers for S-allele carriers have not been established, and the pleiotropic effects of *SLC6A4* are also observed in other mental disorders, which reduces its specificity for addictions.

CONCLUSION: The inconsistency of the data on 5-HTTLPR highlights the need to take into account ethnic specificity and develop multivariate models that integrate genetic, environmental and clinical factors. This will improve risk prediction (development of addictions), personalization of therapy and the effectiveness of pharmacogenetic approaches, reducing the likelihood of adverse reactions.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Аддиктивные расстройства остаются глобальной проблемой здравоохранения, комплексно влияя на здоровье, социум и экономику. Этиопатогенез зависимостей, имеющих мультифакториальную природу, изучен недостаточно, что затрудняет разработку персонализированных подходов к лечению пациентов. Особый интерес представляет ген *SLC6A4*, регулирующий серотонинергическую передачу. Вариация 5-HTTLPR этого гена ассоциирована с риском развития зависимостей, однако данные противоречивы из-за гетерогенности клинических проявлений и плеiotропных эффектов гена. Актуальной становится интеграция генетических, средовых и нейробиологических факторов в многомерные модели.

ЦЕЛЬ: Оценить роль вариации 5-HTTLPR гена *SLC6A4* серотонинергической системы в развитии аддиктивных расстройств.

МЕТОДЫ: Поиск публикаций производили в базах MEDLINE и eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов «*SLC6A4*», «5-HTTLPR», «аддиктивные расстройства», «фармакогенетика», «серотонин», «антидепрессанты», «этнические различия», «*addictive disorders*», «*pharmacogenetics*», «*serotonin*», «*antidepressants*», «*ethnic differences*». После исключения дубликатов и двухэтапного скрининга (по названиям/аннотациям и полнотекстовому анализу) из 1561 обнаруженной работы в финальный обзор вошла 41 публикация, соответствующая заявленным критериям включения.

РЕЗУЛЬТАТЫ: S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с повышенным риском развития зависимостей и коморбидных аффективных нарушений, однако его роль неоднозначна из-за гетерогенности симптомов. Выявлены следующие этнические различия: S-аллель преобладает (70,6–80,9%) в азиатских популяциях, L-аллель — у европейцев (38,5–66,7%). Уникальные нейробиологические маркеры для носителей S-аллеля не установлены, а плеiotропные эффекты *SLC6A4* наблюдаются и при других психических расстройствах, что снижает его специфичность для аддикций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Противоречивость данных о 5-HTTLPR подчеркивает необходимость учета этнической специфики и разработки многомерных моделей, объединяющих генетические, средовые и клинические факторы. Это позволит улучшить прогнозирование рисков возникновения аддикций, персонализацию терапии и эффективность фармакогенетических подходов, снижая вероятность развития нежелательных реакций.

Keywords: *5-HTTLPR variant in the SLC6A4 gene; psychogenetics; serotonin; addictive behavior*

Ключевые слова: *вариация 5-HTTLPR гена SLC6A4; психогенетика; серотонин; аддиктивное поведение*

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире, включая Россию, число людей, зависящих от психоактивных веществ, стремительно растет [1, 2]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, злоупотребление алкоголем, наркотиками и другими веществами, влияющими на сознание, стало эпидемией в начале XXI века [3, 4]. Следует добавить, что число проблемных семей, сталкивающихся с зависимостью и требующих квалифицированной и своевременной помощи, также увеличивается [5]. Индивидуальные различия в склонности к аддиктивному поведению, в том числе никотиновой зависимости, частично опосредованы генетическими

факторами [6]. Текущие оценки наследуемости всех основных аддиктивных расстройств варьируют от 40 до 80% [7].

Аддиктивное поведение (от англ. *addiction* — «зависимость») — это одна из форм отклоняющегося поведения, которая возникает в результате стремления избежать реальности [8]. Наличие аддиктивного поведения указывает на нарушенную адаптацию к измененным условиям окружающей среды [9]. К аддиктивному поведению традиционно относят алкоголизм, наркоманию, токсикоманию, табакокурение (химические зависимости), а также компьютерную зависимость, азартные игры,

любовные зависимости, сексуальные зависимости, работоголизм и аддикцию к еде (переедание, голодание) [10]. Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, являются наиболее распространенными и серьезными формами зависимости, включенными в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как классы F10–F19 «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» [11].

Такие функции, как настроение, эмоции, познание, двигательные способности, а также циркадные и нейроэндокринные ритмы, включая аппетит, сон и репродуктивную активность, регулируются системой серотонина в средней части мозга [12]. Изменение содержания серотонина выступает в качестве одного из эффектов аддиктивного поведения, обуславливает значимость генов, кодирующих рецепторы и транспортеры серотонинергических путей, в патогенезе формирования зависимости [13]. Одним из генов-кандидатов, влияющих на развитие зависимостей, является ген-переносчик серотонина *SLC6A4* [10]. Недавние исследования показали, что вариант 5-HTTLPR (полиморфный участок, связанный с транспортером серотонина) в этом гене коррелирует с курением, однако уровень его влияния остается неопределенным из-за недостаточного количества исследований [10, 14].

Исследования патологического аллеля 5-HTTLPR гена *SLC6A4* свидетельствуют о наличии связи между различными психическими расстройствами и уровнем транскрипционной активности аллелей S и L [15]. Так, например, сниженная активность аллеля S может быть ассоциирована с тревожностью, депрессией, суицидальными попытками и биполярным расстройством, в то время как повышенная активность аллеля L считается защитой от депрессии, но может быть связана с суицидальным поведением, никотиновой зависимостью и синдромом дефицита внимания и гиперактивности [15–17]. Указанные аллели также могут влиять на эффективность лечения: к примеру, ингибиторы обратного захвата серотонина могут оказаться более эффективными у пациентов с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством, у которых есть аллели L [18]. В частности, носительство S-аллеля детерминирует высокий риск развития неблагоприятных исходов, ассоциированных

с употреблением алкоголя, что опосредовано сниженной чувствительностью к этанолу [19].

Цель работы — оценить роль вариации 5-HTTLPR гена *SLC6A4* серотонинергической системы в развитии аддиктивных расстройств.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения:

- оригинальные исследования и метаанализы, посвященные роли вариации 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в формировании аддиктивных расстройств, включая взаимодействие генетических и средовых факторов;
- публикации, анализирующие фармакогенетические аспекты применения антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, СИОЗС) у носителей различных полиморфизмов 5-HTTLPR;
- исследования, рассматривающие этнические различия в распределении аллелей S и L и их связь с клиническими исходами.

Критерии исключения:

- клинические случаи и серии случаев без контрольных групп;
- статьи, посвященные исключительно терапии аддиктивных расстройств без анализа генетических факторов;
- публикации на языках, отличных от русского и английского.

Источники информации

Поиск литературы проводился в электронных базах данных MEDLINE и eLIBRARY.RU. Поиск был выполнен в декабре 2024 г.

Период поиска — с января 2003 г. по декабрь 2024 г. Поиск был ограничен 2003 г., поскольку именно в этом году были опубликованы первые фундаментальные исследования роли 5-HTTLPR [20], положившие начало изучению взаимодействия данного полиморфизма с психическими расстройствами и аддиктивным поведением.

Стратегия поиска

Для отбора публикаций использовали следующие комбинации ключевых слов на русском и английском языках: «*SLC6A4*», «5-HTTLPR», «аддиктивные расстройства», «фармакогенетика», «серотонин»,

«антидепрессанты», «этнические различия», «addictive disorders», «pharmacogenetics», «serotonin», «anti-depressants», «ethnic differences». Поиск публикаций проводился поэтапно. Последовательность поиска представлена на рис. 1.

Процесс отбора

Каждая публикация была идентифицирована с помощью ручного поиска. Поиск и отбор публикаций проводили несколько специалистов из группы авторов данной статьи (см. раздел «Вклад авторов»). Некоторые публикации, отобранные на этапе скрининга, были исключены из дальнейшего анализа, поскольку не соответствовали критериям отбора (см. рис. 1).

Анализ результатов

Авторы проанализировали каждую публикацию и обобщили информацию из отобранных источников. Результаты обобщения представлены в структурированном тексте и рисунках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ген *SLC6A4* и его связь с психическими особенностями

Полиморфный участок 5-HTTLPR (rs4795541) представляет собой функциональный инсерционно-делеционный полиморфизм 44 пар оснований в промоторной области гена-транспортера серотонина *SLC6A4* (рис. 2) [21]. 5-HTTLPR — один из наиболее широко изученных вариантов в отношении психиатрических особенностей [22–24]. Он также широко исследовался в контексте промежуточных фенотипов, таких как нейровизуализационные модальности и взаимодействие генов и окружающей среды, причем последние обычно изучаются в связи с аффективными и тревожными фенотипами [21, 25, 26].

Однако следует отметить, что развитие аддиктивного расстройства — сложный процесс, который зависит от множества факторов, включая семейный анамнез, нейробиологию, социальное окружение и опыт [14]. И патологический аллель гена *SLC6A4*

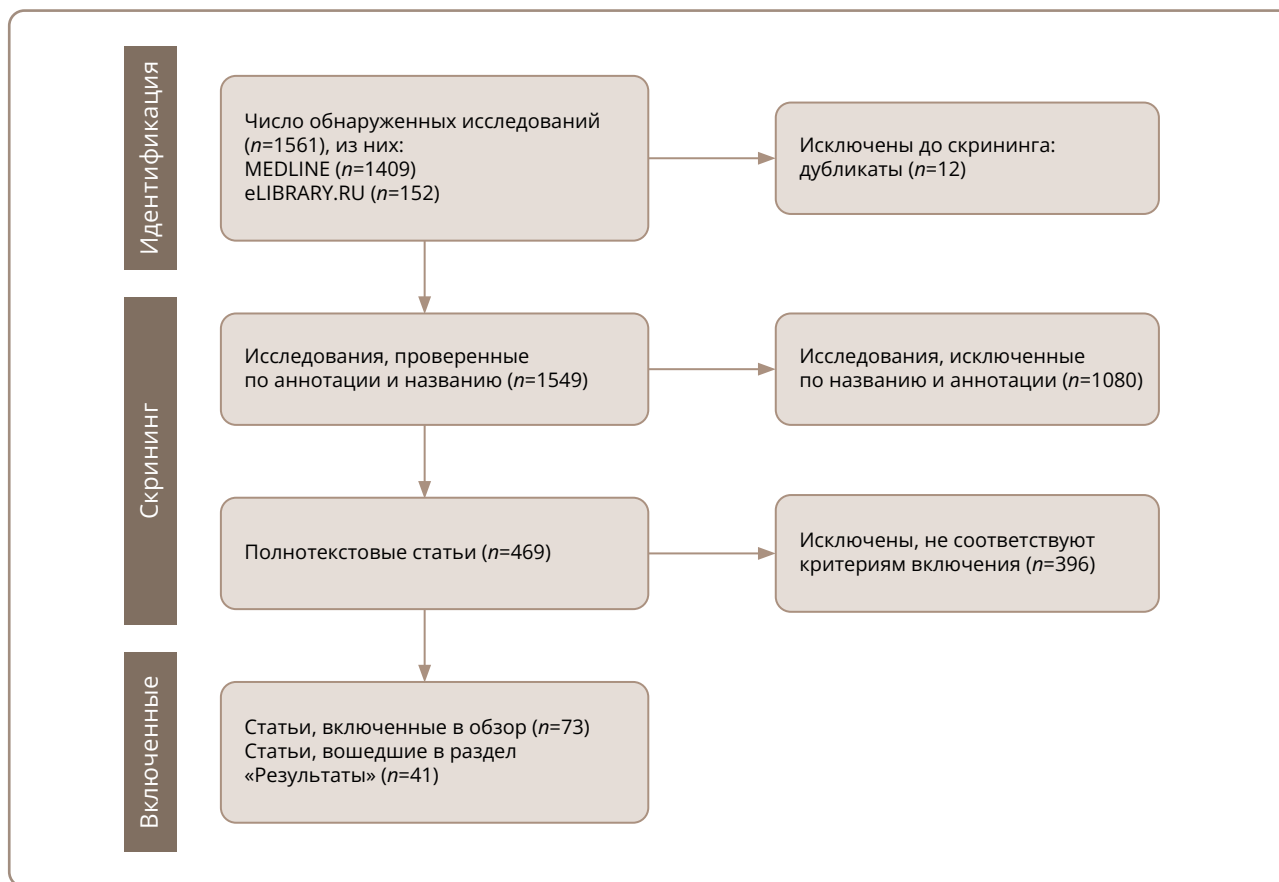


Рисунок 1. Методология поиска источников.

Источник: Крылов и соавт., 2025.

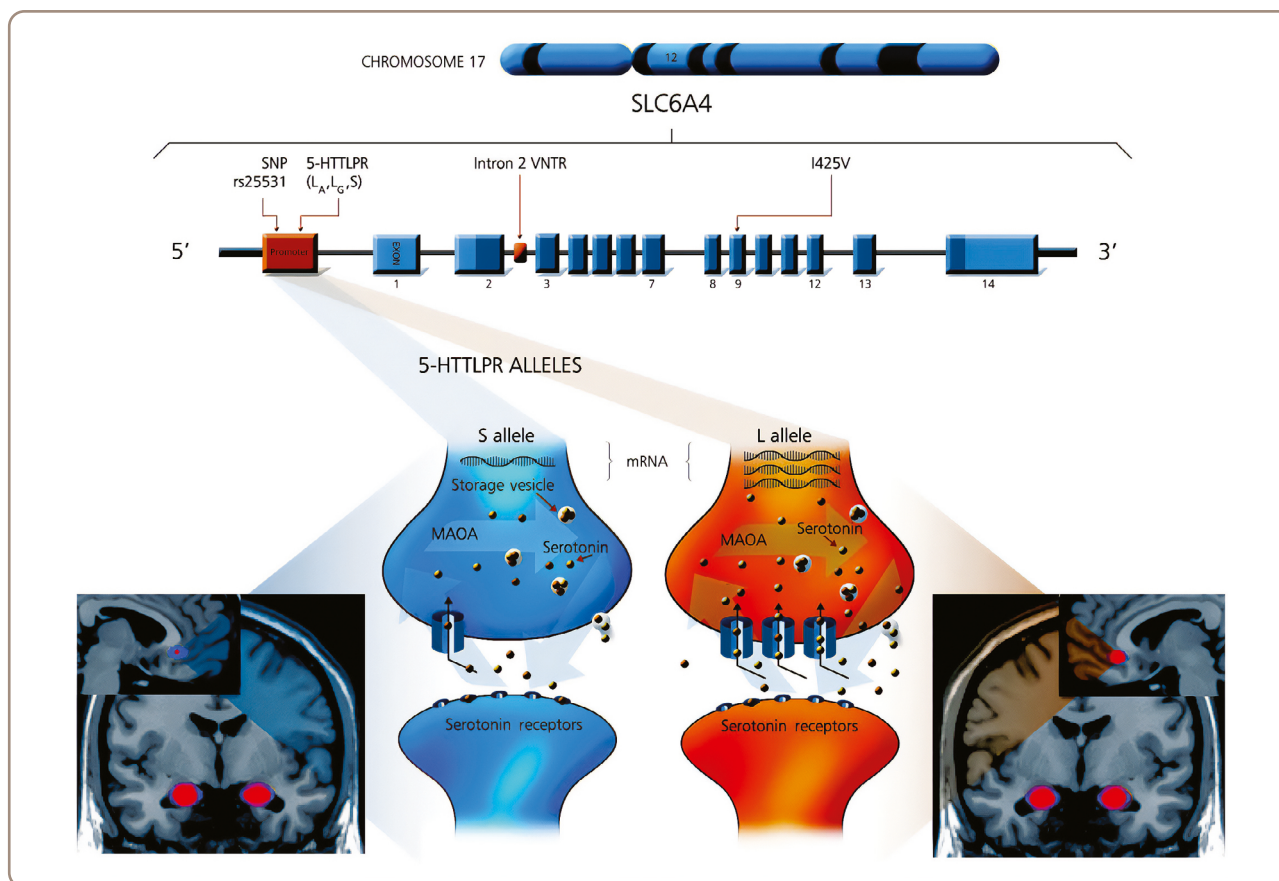


Рисунок 2. Картированная иллюстрация варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с вариантами аллелей.

Примечание: 5-HTTLPR (serotonin transporter-linked polymorphic region) — полиморфный участок, связанный с транспортером серотонина; CHROMOSOME 17 — 17-я хромосома человека, содержащая ген *SLC6A4*; Intron 2 VNTR (variable number tandem repeat) — полиморфизм с варьирующим числом tandemных повторов во втором интроне гена *SLC6A4*; MAOA — моноаминоксидаза A; mRNA (messenger ribonucleic acid) — матричная рибонуклеиновая кислота; rs25531 — идентификатор однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в гене *SLC6A4*, влияющий на экспрессию транспортера; *SLC6A4* (solute carrier family 6 member 4) — ген, кодирующий белок-переносчик серотонина (серотониновый транспортер); SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм.

Источник: Gerretsen и соавт., 2009 [21].

является лишь одним из многих факторов, влияющих на эту психологическую характеристику [27].

В исследовании, сравнивающем частоту патогенных вариаций 5-HTTLPR и rs25531 A<G гена *SLC6A4* среди якутов и других популяционных выборок, была выявлена высокая частота аллеля S, аналогичная наблюдаемой в популяциях китайцев и японцев [14, 25]. Согласно исследованию Nardi и соавт., аллель S (делеция) ассоциирован с более низкой экспрессией гена-транспортера серотонина [28]. Более того, носители S-аллеля демонстрируют повышенную чувствительность к раздражителям окружающей среды, что, вероятно, способствует накоплению этого аллеля у якутов [14].

Некоторые психические расстройства со сложным патогенным механизмом (например, шизофрения) связаны с нарушением серотониновой системы,

что влияет на развитие и дифференцировку нейронов [29]. При этом ее транспортер, кодируемый геном *SLC6A4*, играет ключевую роль в регуляции уровня активности серотинергической системы [30].

Сообщалось о связи между измененным метилированием ДНК гена, кодирующего транспортер серотонина *SLC6A4*, и расстройствами настроения, тревогой, а также чувствительностью миндалевидного тела [31]. Кроме того, некоторые исследования оценивали эпигенетические изменения в гене *SLC6A4* у пациентов с шизофренией [32–34]. Известно, что сайты CpG (участки ДНК, состоящие из цитозина и гуанина, разделенных фосфатной группой) гена *SLC6A4* демонстрируют изменения в уровнях метилирования у пациентов с биполярным расстройством [35]. Аналогичные результаты наблюдались и у пациентов мужского пола с шизофренией [36].

Влияние варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* на развитие аддикций

Научные исследования в области психогенетики за последнее десятилетие продемонстрировали, что значительная часть психических расстройств имеет генетическую природу [37]. Следует отметить, что злоупотребление алкоголем является основной причиной инвалидности и смертности среди людей [38]. Недостаточная осведомленность о вреде алкоголя и приверженность общества ритуалу веселья, при котором алкоголь является ключевым элементом объединения молодых людей, может привести к формированию поведенческих моделей потребления алкоголя [39].

Аддиктивные расстройства подразделяют на 2 типа:

- 1) химические аддикции (алкоголизм, наркомания, токсикомания и т.д.);
- 2) нехимические аддикции (патологический гемблинг, компьютерная зависимость, интернет-зависимость и т.д.).

В совокупности они могут приводить к органическим нарушениям высших нервных функций, что в конечном итоге обуславливает развитие психических расстройств [40, 41]. Данные свидетельствуют о том, что может существовать дифференциальная генетическая уязвимость в серотонинергических генах для зависимости от алкоголя и опиатов [42]. Также имеются данные о том, что серотониновая система играет роль в патогенезе множества нейropsychических расстройств и может быть вовлечена в развитие такой зависимости, как курение, поскольку никотин увеличивает секрецию серотонина в головном мозге [43–45]. Предполагается, что никотин и другие компоненты табачного дыма могут содержать серотонин и тем самым способствовать развитию гомеостатической резистентности [46]. Исследователи отмечают, что генетические изменения у разных наций приводят к разным закономерностям. Например, среди жителей Техаса (США) с генотипом LL курение встречалось чаще, чем среди носителей аллеля S [47], тогда как вариант гена-транспортера серотонина 5-HTTLPR и его связь с курением среди населения Польши зарегистрированы не были [48].

Хорошо известно, что генетическая основа алкогольной зависимости заключается в механизме метаболизма этанола и последовательности цепочки вознаграждения (нейробиологическая система, связанная с выработкой дофамина и формированием

зависимости) [49]. Заметно вырос интерес научного сообщества к ассоциации изменения области промотора гена-транспортера серотонина *SLC6A4* с алкоголизмом [50]. Аллель S ассоциируется с употреблением алкоголя, а аллель L — с положительной фармакологической реакцией при разрешении абстинентного синдрома [51, 52].

Влияние варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* на результаты терапии антидепрессантами в различных этнических группах

СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин) и серотониновые модуляторы с СИОЗС-подобными свойствами — основные фармакологические препараты для лечения больших депрессивных и тревожных расстройств [53–55]. В обновленных рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) подчеркивается важность генотипирования генов CYP (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6*) для оптимизации дозировки, вместе с тем наши знания о фармакодинамическом гене *SLC6A4* остаются недостаточными для клинического применения [56, 57]. Антидепрессанты являются основным терапевтическим средством для пациентов с депрессией, однако примерно у 50% пациентов не достигается адекватного ответа на них [58]. Местом действия СИОЗС является переносчик серотонина, в связи с чем различные концентрации этого белка могут влиять на их эффективность как напрямую, так и через адаптивные изменения серотонинергической функции [59, 60]. Из-за различий в транскрипционной активности 5-HTTLPR доза СИОЗС может ингибировать большую долю серотонина у лиц, несущих аллель S, вызывая быстрое накопление синаптического серотонина и увеличивая риск развития нежелательных реакций [20]. Биаллельный (5-HTTLPR) и триаллельный (5-HTTLPR/rs25531) паттерны гена *SLC6A4* исследуют часто, но их ассоциации с реакцией на антидепрессанты являются спорными [61]. Исследователи указывают на различия в ответе на лечение СИОЗС в зависимости от этнических вариаций 5-HTTLPR (S-аллель соотносится с лучшим ответом на антидепрессанты у корейцев и японцев, в то время как L-аллель связан с лучшим ответом у европейцев). При этом неясно, связаны ли 5-HTTLPR и его локус с высокой экспрессией rs25531 с ответом на антидепрессанты [62].

ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая интерпретация результатов

Вариант 5-HTTLPR гена *SLC6A4* может взаимодействовать с окружающей средой, влияя на формирование аддиктивных расстройств [59, 60]. Такие стрессовые события, как утраты или неблагоприятные бытовые условия, могут оказывать большее влияние на пациентов с аллелем *S*, делая их предрасположенными к аддиктивному поведению [63]. Также показано, что наличие *S*-аллеля может приводить к снижению концентрации серотонина в синапсах, что, в свою очередь, связано с повышенной предрасположенностью к развитию психических расстройств и аддиктивного поведения [63, 64]. На физиологическом уровне это может проявляться эмоциональной нестабильностью и повышенной чувствительностью к стрессу [15, 65]. Это подчеркивает важность учета как генетических, так и средовых факторов при оценке риска развития зависимостей [61, 66]. Как видно из табл. 1, распределение генотипов (LL, SL, SS) и аллелей (L/S) варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* значительно варьирует в разных этнических группах. Так, например, в азиатских популяциях (японцы, китайцы, якуты) преобладает (70,6–80,9%) *S*-аллель, а в европейских

популяциях (русские, украинцы, белорусы) чаще (38,5–66,7%) встречается *L*-аллель [26]. Эти различия указывают на необходимость учета популяционной специфичности при интерпретации генетических рисков [26]. Фундаментальные исследования не выявили каких-либо уникальных нейробиологических маркеров (например, особенностей нейровизуализации или иммунных параметров), которые бы четко отличали носителей аллеля *S* от пациентов с другими генетическими профилями [20].

Обсуждение результатов

Недавно Bousman и соавт. в своем исследовании исключили ген *SLC6A4* из клинических рекомендаций в связи с противоречивостью данных и недостаточностью доказательств для его клинического применения [56]. Однако Stein и соавт. в своем систематическом обзоре и метаанализе показали, что патологический вариант 5-HTTLPR может служить маркером результатов лечения антидепрессантами у пациентов с психическими расстройствами и может быть особенно релевантным при использовании СИОЗС у лиц европейского происхождения [68]. В своем исследовании Laje и соавт. [69]

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в различных популяциях [26]

Популяция	<i>n</i>	Частота генотипов, % (<i>n</i>)			Частота аллелей (%)		Ссылка
		LL	SL	SS	L	S	
Русские (СПб.)	908	38,10 (346)	46,69 (424)	15,19 (138)	61,5	38,5	67
Украинцы	60	21,21 (14)	37,87 (25)	40,90 (27)	61,5	38,5	
Белорусы	39	46,15 (18)	41,02 (16)	12,82 (5)	66,7	33,3	
Чуваши	372	24,46 (91)	51,61 (192)	23,92 (89)	50,3	49,7	
Кабардинцы	289	26,64 (77)	44,63 (129)	28,71 (83)	49,0	51,0	
Татары	142	26,05 (37)	51,40 (73)	22,53 (32)	51,8	48,2	
Якуты	158	5,7 (9)	32,3 (51)	62,0 (98)	21,8	78,2	26
Китайцы (Пекин)	558	6,09 (34)	36,02 (201)	57,88 (323)	24,1	75,9	44
Тайцы	187	9,09 (17)	36,89 (69)	54,01 (101)	27,5	72,5	20
Тайваньцы	192	10,93 (21)	36,97 (71)	52,08 (100)	29,4	70,6	68
Японцы	101	3,7 (4)	31,4 (31)	65,7 (66)	19,3	80,7	69
Японцы (Тоттори)	501	3,19 (16)	31,73 (159)	65,06 (326)	19,1	80,9	70
Китайцы (Шанхай)	587	6,30 (37)	41,39 (243)	52,29 (307)	27,0	73,0	71

Примечание: Указанные выборки (русские — СПб., японцы — Тоттори, китайцы — Шанхай, китайцы — Пекин) согласуются с данными оригинальных исследований (см. ссылки в таблице) и отражают локальные, а не общенациональные популяции. СПб. — Санкт-Петербург.

и Rahikainen и соавт. [70] установили, что мужчины с низкофункциональным генотипом S/S 5-HTTLPR/rs25531, принимающие СИОЗС (циталопрам), подвержены повышенному риску насильственного суицида (доведения до суицида). В то же время исследования, проведенные Jang и соавт. среди корейских пациентов с тяжелой депрессией, показали, что носительство генотипа S/S 5-HTTLPR было статистически значимо связано с лучшими результатами лечения, в то время как генотип, содержащий G (AG+GG) rs25531, ассоциировался только с ремиссией [71]. Несмотря на то что этот патологический аллель участвует в развитии аддиктивных расстройств, он не может служить клиническим маркером в силу отсутствия доказательной базы. Более того, на текущем этапе изучения многие исследователи связывают этот генетический вариант с другими психическими расстройствами, такими как депрессия и тревожность (табл. 2) [72, 73].

Ограничения обзора

Несмотря на то что охват научных публикаций по заданным в PubMed (MEDLINE) и eLIBRARY.RU ключевым словам позволяет предположить достаточную полноту обзора, описательный характер некоторых публикаций препятствовал их включению в работу. Ограничение поиска указанными поисковыми системами и ключевыми словами привело

к неоднородности исследовательского материала в метаанализах, а также к ретроспективному характеру самих метаанализов и недостаточной полноте первоначально отобранных для них исследований. В рамках настоящего обзора были рассмотрены только 1 ген (SLC6A4) и 2 его варианта (5-HTTLPR и rs25531 A<G). Кроме того, плейотропные эффекты гена SLC6A4 связаны с депрессией и тревожностью, что ограничивает возможность изолированной интерпретации его роли в аддиктивных расстройствах. Авторы признают ограничения представленной информации и осознают, что работа даже при максимально возможном тщательном подходе не может охватить все аспекты рассматриваемой темы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре предпринята попытка систематизировать данные о роли варианта 5-HTTLPR гена SLC6A4 в развитии аддиктивных расстройств, подчеркнув его неоднозначность и плейотропные эффекты. В отличие от предыдущих исследований акцент сделан на необходимости многомерного подхода к оценке риска, учитывающего генетические, средовые и этнические факторы. Необходимы дальнейшие исследования с углубленным анализом молекулярных механизмов взаимодействия варианта 5-HTTLPR гена SLC6A4 с серотонинергической системой. Дальнейшие исследования также должны

Таблица 2. Исследования вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4

Категория	Краткое описание	Ссылка
Исследования с участием людей		
Психические расстройства	Связь с шизофренией, депрессией, тревогой в разных популяциях	6, 14, 20, 27, 32, 33, 35, 37
Курение/никотин	Ассоциация с никотиновой зависимостью и поведенческими паттернами	10, 43, 44, 45, 46, 47
Алкоголь	Роль 5-HTTLPR в алкогольной зависимости	19, 51
Тревога/стресс	Взаимосвязь с паническими атаками, стрессовой реактивностью	17, 21, 22, 23, 61, 69, 70
Фармакогенетика	Влияние на эффективность антидепрессантов (СИОЗС)	53, 63, 67
Личность/нейродегенерация	Роль в личностных чертах и нейродегенеративных процессах	28, 29, 71
Популяционные различия	Этническая вариативность аллелей и рисков	25, 42
Эпигенетика	Гиперметилирование промотора и его клинические корреляты	30, 35, 36
Исследования на животных		
Эпигенетика/среда	Влияние обогащения среды на экспрессию SLC6A4 и деметилирование у мышей	34

Примечание: СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

включать разработку персонализированных стратегий профилактики и лечения, которые потенциально могут повысить эффективность терапии зависимостей и снизить частоту развития нежелательных реакций.

История публикации

Рукопись поступила: 10.01.2025

Рукопись принята: 26.05.2025

Опубликована онлайн: 23.06.2025

Вклад авторов: Алексей Крылов — разработка концепции работы, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи. Надежда Павлова, Алексей Бочуров — разработка концепции работы, редактирование текста рукописи, сбор и анализ данных.

Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Крылов А.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А. Роль вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4 серотонинергической системы в формировании аддиктивных расстройств: нарративный обзор литературы // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15611. doi: 10.17816/CP15611

Сведения об авторах

***Алексей Васильевич Крылов**, младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; eLibrary SPIN-код: 5746-3015, ORCID: 0009-0005-5977-5518
E-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Надежда Ивановна Павлова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; eLibrary SPIN-код: 6167-5254, ORCID: 0000-0001-7862-1876

Алексей Алексеевич Бочуров, младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; eLibrary SPIN-код: 1853-0018, ORCID: 0009-0008-5414-4102

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Golub OV, Timofeeva TS, Trishina NT, et al. [Defense mechanisms of personality of adolescents with a tendency to addictive behavior]. *Mir nauki. Pedagogika i psihologija* [Internet]. 2022 [cited 2025 April 2];10(2):[8 p]. Russian. Available from: <https://mir-nauki.com/PDF/04PSMN222.pdf>
2. Prozorov PD, Mazurenko EA. [Addictions of modern youth and their impact on a healthy lifestyle]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2022;(11):455–458. Russian.
3. Alekseenko SN, Drobot EV. [Addictive disorders: epidemiology, risk factors, prevention. Disease prevention]. In: Alekseenko SN, Drobot EV. *Profilaktika zaboolevaniy*. Moscow: Akademija Estestvoznaniya; 2015. p. 178–180. Russian.
4. Alcohol, e-cigarettes, cannabis: concerning trends in adolescent substance use, shows new WHO/Europe report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 April 2]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/25-04-2024-alcohol--e-cigarettes--cannabis--concerning-trends-in-adolescent-substance-use--shows-new-who-europe-report>
5. Makhrakova EA. [Dysfunctional family as an urgent problem of our time]. *Vestnik magistratury*. 2015;3(11):102–104. Russian.
6. Pavlova NI, Bochurov AA, Krylov AV, et al. [Association of HTR2A and 5-HTT gene polymorphisms with smoking in Yakuts]. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2022;(4):40–43. Russian. doi: 10.25789/YMJ.2022.80.11
7. Zharikov KM, Ametova EI, Nafikov AV, et al. [Genetic dependence on nicotine and alcohol]. *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij*. 2019;9(6):259. Russian.
8. Boldyreva D, Erbosynov D. [Internet addiction as a risk factor for the formation of conflicts in teenage subculture]. *Nauka i real'nost'*. 2023;(1):57–61. Russian.
9. Marx W, Lane M, Hockey M, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):134–150. doi: 10.1038/s41380-020-00925-x
10. Choi HD, Shin WG. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and smoking cessation. *Psychiatr Genet*. 2016;2(26):87–91. doi: 10.1097/YPG.0000000000000116
11. [ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision: Vol. 1, Part 2] [Internet]. Geneva: Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya; 1992 [cited 2025 April 2]. Russian. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/87721>
12. Heils A, Neufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1999;66(6):2621–2624. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
13. Verde Z, Santiago C, Chicharro LM, et al. Association of HTR2A-1438G/A Genetic Polymorphism With Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(3):128–133. doi: 10.1016/j.arbr.2018.07.017
14. Krylov AV, Pavlova NI, Bochurov AA, et al. [Psychogenetic role of serotonin transporter gene polymorphism in the Yakut population]. *Estestvennye i tehicheskie nauki*. 2023;(11):63–68. Russian. doi: 10.25633/ETN.2023.11.08
15. Khasanova RY, Ibragimova GY, Urazlina OL. [Stratification of the population with tobacco addiction]. *Pul's*. 2019;21(12):5–12. Russian. doi: 10.26787/nydha-2586-6838-21-12-5-9

16. Bretelera MH, Hilberinkb SR, Zeemanc G, et al. Compulsive smoking: the development of a Rasch homogeneous scale of nicotine dependence. *Addict Behav.* 2004;29(1):199–205. doi: 10.1016/s0306-4603(03)00089-3
17. George AK, Nick RH, Lorenzo L, et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012;5:19–35. doi: 10.2147/PGPM.S23462
18. Ren F, Ma Y, Zhu X, et al. Pharmacogenetic association of bi and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;273:254–264. doi: 10.1016/j.jad.2020.04.058
19. Cope LM, Munier EC, Trucco EM, et al. Effects of the serotonin transporter gene, sensitivity of response to alcohol, and parental monitoring on risk for problem alcohol use. *Alcohol.* 2017;59:7–16. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.001
20. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389. doi: 10.1126/science.1083968
21. Gerretsen P, Müller DJ, Tiwari A, et al. The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(4):363–376. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.4/pgerretsen
22. Zhu W, Bu Y, Wu L, et al. Association between 5-HT1A receptor C-1019G, 5-HTTLPR polymorphisms and panic disorder: a meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2024;16(17):12293–12311. doi: 10.18632/aging.206087
23. Tanahashi S, Tani H, Konishi Y, et al. Association of Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR/rs25531) Polymorphism with Comorbidities of Panic Disorder. *Neuropsychobiology.* 2021;80(4):333–341. doi: 10.1159/000512699
24. Gastaldon C, Solmi M, Correll CU, et al. Risk factors of postpartum depression and depressive symptoms: umbrella review of current evidence from systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Br J Psychiatry.* 2022;221(4):591–602. doi: 10.1192/bjp.2021.222
25. Gelenter J. SLC6A4 polymorphism, population genetics, and psychiatric traits. *Hum Genet.* 2014;133(4):459–461. doi: 10.1007/s00439-013-1412-2
26. Krylov AV, Pavlova NI, Bocharov AA, et al. [Search for factors increasing the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population]. *Jakutskij medicinskij zhurnal.* 2024;(4):16–20. Russian. doi: 10.25789/YMJ.2024.88.04
27. Yokoyama JS, Bonham LW, Sturm VE, et al. The 5-HTTLPR variant in the serotonin transporter gene modifies degeneration of brain regions important for emotion in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin.* 2015;9:283–290. doi: 10.1016/j.nicl.2015.07.017
28. Nardi B, Marini A, Turchi C, et al. A Role of 5-HTTLPR polymorphism in the development of the inward/outward personality organization: a genetic association study. *PLoS One.* 2013;8(12):e82192. doi: 10.1371/journal.pone.0082192
29. Liu L, Hu Y, Lu Y, et al. Sex-dependent DNA hypermethylation of SLC6A4 in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2022;769:136394. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136394
30. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun.* 2019;10(1):3328. doi: 10.1038/s41467-019-11112-0
31. Ikegame T, Bundo M, Okada N, et al. Promoter Activity-Based Case-Control Association Study on SLC6A4 Highlighting Hypermethylation and Altered Amygdala Volume in Male Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2020;46(6):1577–1586. doi: 10.1093/schbul/sbaa075
32. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, et al. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry.* 2006;11(3):224–226. doi: 10.1038/sj.mp.4001789
33. Bednarova A, Habalova V, Krivosova M, et al. Association Study of BDNF, SLC6A4, and FTO Genetic Variants with Schizophrenia Spectrum Disorders. *J Pers Med.* 2023;13(4):658. doi: 10.3390/jpm13040658
34. Arraes GC, Barreto FS, Vasconcelos GS, et al. Long-term Environmental Enrichment Normalizes Schizophrenia-like Abnormalities and Promotes Hippocampal SLC6A4 Promoter Demethylation in Mice Submitted to a Two-hit Model. *Neuroscience.* 2024;551:205–216. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.05.023
35. Sowa-Kučma M, Stachowicz K. Special Issue: Molecular Research on Depression. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):643. doi: 10.3390/ijms26020643
36. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* 2018;23(3):187–191. doi: 10.1017/S1092852918001013
37. Hyman SE. The daunting polygenicity of mental illness: making a new map. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1742):20170031. doi: 10.1098/rstb.2017.0031
38. Wang SC, Chen YC, Chen SJ, et al. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6413. doi: 10.3390/ijms21176413
39. Alessandrini G, Ciccarelli R, Battagliese G, et al. Treatment of alcohol dependence. Alcohol and the young: social point of view. *Riv Psichiatr.* 2018;53(3):113–117. doi: 10.1708/2925.29412
40. Korolenko CP, Shpiks TA. [Addictive spectrum of mental disorders. Components of preaddictive conditions]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(5):125–132. Russian.
41. Shlyakhov IN, Shlyakhova EV, Erokhina AY. [Addictive behavior as compensation for the anhedonic component of depressive disorders]. *Tavrisheskij zhurnal psikiatrii.* 2018;23(2):87–93. Russian.
42. Wang TY, Lee SY, Chung YL, et al. TPH1 and 5-HTTLPR Genes Specifically Interact in Opiate Dependence but Not in Alcohol Dependence. *Eur Addict Res.* 2016;22(4):201–209. doi: 10.1159/000444676
43. Watanabe MA, Nunes SO, Amarante MK, et al. Genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR: involvement in smoking behavior. *J Genet.* 2011;90(1):179–185. doi: 10.1007/s12041-011-0037-2
44. Li H, Li S, Wang Q, et al. Association of 5-HTTLPR polymorphism with smoking behaviors: A meta-analysis. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt A):32–40. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.09.006

45. Suriyaprom K, Phonrat B, Chuensumran U, et al. Association of HTTLPR and 5-HTT2A T102C polymorphisms with smoking characteristics and anthropometric profiles of Thai males. *Genet Mol Res*. 2012;11(4):4360–4369. doi: 10.4238/2012
46. Smolka MN, Reimold M, Kobiella A, et al. Smoking moderates association of 5-HTTLPR and in vivo availability of serotonin transporters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(2):171–178. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.509
47. Wilkinson AV, Swann AC, Graham DP, et al. Emotional self-regulation, impulsivity, 5-HTTLPR and tobacco use behavior among psychiatric inpatients. *J Affect Disord*. 2022;311:631–636. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.114
48. Lam RW, Kennedy SH, Adams C. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry*. 2024;69(9):641–687. doi: 10.1177/07067437241245384
49. Cho Y, Lin K, Lee SH, et al. Genetic influences on alcohol flushing in East Asian populations. *BMC Genomics*. 2023;24(1):638. doi: 10.1186/s12864-023-09721-7
50. Arias AJ, Sewell RA. Pharmacogenetically driven treatments for alcoholism: are we there yet? *CNS Drugs*. 2012;26(6):461–476. doi: 10.2165/11633180-000000000-00000
51. Thompson MD, Kenna GA. Variation in the Serotonin Transporter Gene and Alcoholism: Risk and Response to Pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol*. 2016;51(2):164–171. doi: 10.1093/alcalc/aggv090
52. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367–381. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen
53. Rees E, Owen MJ. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry. *Genome Med*. 2020;12(1):43. doi: 10.1186/s13073-020-00734-5
54. Mace S, Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;5(1):917–933. doi: 10.1517/14656566.1.5.917
55. Murphy TK, Bengtson MA, Tan JY, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of paediatric anxiety disorders: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15 Suppl 2:S47–63. doi: 10.1097/00004850-200008002-00008
56. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):51–68. doi: 10.1002/cpt.2903
57. Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135–144. doi: 10.1007/164_2018_172
58. Cipriani A, Furukama TA, Salantini G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
59. Spurny B, Vanicek T, Seiger R, et al. Effects of SSRI treatment on GABA and glutamate levels in an associative relearning paradigm. *Neuroimage*. 2021;232:117913. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117913
60. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):239–258. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
61. Milaniak I, Watson B, Jaffee SR. Gene-Environment Interplay and Substance Use: A Review of Recent Findings. *Curr Addict Rep*. 2015;2(4):364–371. doi: 10.1007/s40429-015-0069-4
62. Suktas A, Ekalaksananan T, Aromseree S, et al. Genetic polymorphism involved in major depressive disorder: a systemic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):716. doi: 10.1186/s12888-024-06195-z
63. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5–17. doi: 10.1055/a-1288-1061
64. Armbruster D, Lesch KP, Strobel A. The long and the short of it: 5-HTTLPR and moral judgement. *Behav Brain Res*. 2023;452:114524. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114524
65. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
66. Jarčušková D, Tkáč I, Hlaváčová N, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):690. doi: 10.1186/s12888-024-06162-8
67. Kim DK, Lim SW, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*. 2000;11(1):215–219. doi: 10.1097/00001756-200001170-00042
68. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(12):1334. doi: 10.3390/jpm11121334
69. Laje G, Paddock S, Manji H, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1530–1538. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06122018
70. Rahikainen AL, Majaharju S, Haukka J, et al. Serotonergic 5HTTLPR/rs25531 s-allele homozygosity associates with violent suicides in male citalopram users. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(7):691–700. doi: 10.1002/ajmg.b.32553
71. Jang YJ, Lim SW, Moon YK, et al. 5-HTTLPR rs25531 and Antidepressant Treatment Outcomes in Korean Patients with Major Depression. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(6):269–278. doi: 10.1055/a-1478-4574
72. Radosavljevic M, Strac DS, Jancic J, et al. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes (Basel)*. 2023;14(5):1095. doi: 10.3390/genes1405109573
73. Volkow ND, Koob GF, Croyle RT, et al. The conception of the ABCD study: From substance use to a broad NIH collaboration. *Dev Cogn Neurosci*. 2018;32:4–7. doi: 10.1016/j.dcn.2017.10.002