

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕРОТОНИНОВОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*В настоящей статье представлены результаты обследования лиц мужского пола Республики Беларусь, страдающих алкогольной зависимостью. Всем субъектам поведено клиническое, социально-психологическое, клинико-генетическое обследование. Проведено клинико-катамнестическое исследование на предмет обоснования применения эффективных фармакотерапевтических мероприятий с учетом генетических особенностей серотониновой нейромедиаторной системы. Наиболее актуальными генетическими полиморфизмами серотониновой нейромедиаторной системы, ассоциированными с алкогольной зависимостью у лиц мужского пола, являются аллель L и генотип LL, генотип SS гена переносчика серотонина SLC6A4 (5-HTTLPR), гаплотип A1A1/SS полиморфных локусов генов DRD2 (Tag IA) и SLC6A4 (5HTTLPR). Представленные генетические полиморфизмы оказывают влияние на*

клинико-психологические особенности заболевания. Адекватное применение патогенетических фармакотерапии и психотерапии позволяют улучшить качество и продолжительность ремиссий.

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, генетические полиморфизмы, серотонин, лечение, эффективность.

**А. В. Копытов**

## **PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOL DEPENDENCE BASED ON THE CLINICAL-GENETIC PECULIARITIES OF SEROTONIN NEUROTRANSMITTER SYSTEM**

*The article represents the results of examination of male population of Republic of Belarus suffering from alcohol dependence. All the subjects underwent clinical, social-psychological and clinical-genetic examination. Clinical-catamnestic study was performed focusing on justification of the use of effective pharmacological interventions based on genetic peculiarities of serotonin system of neurotransmission. The most suitable genetic polymorphisms of serotonergic system that are associated with alcohol dependence in males include: allele L and genotype LL, genotype SS of serotonin transporter gene SLC6A4 (5-HTTLPR), haplotype A1A1/SS of polymorphic loci of DRD2 (Tag1A) and SLC6A4 (5-HTTLPR) genes. Genetic polymorphisms presented determine clinical-psychological traits of the disorder. Proper application of pathogenetic-based pharmacotherapy and psychotherapy allows enhancing the quality and duration of remissions.*

**Key words:** alcohol dependence, genetic polymorphisms, serotonin, pharmacotherapy, treatment, efficacy.

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее значимых причин повышения смертности населения, а также заболеваемости и снижения трудоспособности. Алкогольную зависимость (АЗ) относят к наследственным заболеваниям, однако история не так проста. Сами по себе гены не определяют, будет ли кто-то алкоголиком. Средовые факторы, а также взаимодействия генов и окружающей среды составляют оставшуюся часть риска.

Рожденные в алкогольных семьях дети составляют группу высокого риска не только по АЗ, но и других психических, неврологических и соматических нарушений. У этих детей в порядке убывающей частоты встречаются АЗ, расстройства личности, аффективные расстройства (чаще депрессии) [5].

Геномные исследования, проведенные высокоразрешающими методами в поисках «генов алкоголизма», показали, что одного гена, определяющего предрасположенность или устойчивость к этому недугу, нет.

В настоящее время установлены полиморфизмы по алкоголь-специфическим генам двух видов: участвующие в метаболизме этанола [8] и в работе нейрональных путей ЦНС, которые включают системы подкрепления (вознаграждения), поведенческого контроля и стрессовой устойчивости [7]. К настоящему времени многими исследованиями, как человека, так и животных доказана роль дофаминовой, серотониновой, глутаматной и других нейромедиаторных систем в отношении предрасположенности к АЗ. Исследования полиморфизмов различных генов (DRD2, COMT, MAOA, GABRA2, 5HTT, NPY, BDNF) показали достоверные ассоциации с АЗ [1].

Индивидуальная нейроорганизация и особенности функционирования ЦНС являются во многом определяющими факторами в предрасположенности к формированию АЗ. В этих механизмах задействованы гены нейротропного фактора мозга (BDNF), регулируемого белка цитоскелета (Arc) и кортикотропин-

релизинг гормона (CRH). Эти гены ассоциированы с фактором транскрипции CREB (цАМФ – циклический аденозинмонофосфатсвязывающий белок), активация которого, как предполагается, лежит в основе механизмов АЗ [1].

Исследования с использованием банка тканей мозга умерших, позволили идентифицировать «алкоголь-чувствительные» гены в различных отделах головного мозга [10]. Выявлено более 4000 генов-мишеней, задействованных в работе верхних отделов коры головного мозга. Для 163 генов обнаружено изменение их экспрессии. Подавление регуляции экспрессии отмечено и для генов миелина, а также генов, вовлеченных в транспорт белков, организацию цитоскелета, рециркуляцию плазматической мембраны, распределение белков, синаптогенез и синаптическую пластичность [9]. Употребление алкоголя может приводить к дифференциальной экспрессии генов, задействованных в кальциевом, цАМФ и тиреоидном сигнальных путях. Многочисленные изменения на уровне транскрипции обнаружены в генах идеаторной и моторной коры. Значительное алкоголь-индуцированное репрограммирование генной экспрессии в верхних отделах коры головного мозга происходит в генах, вовлеченных не только в миелинизацию и нейрогенез, но и в генах, связанных с убиквитинированием, апоптозом, клеточной адгезией и нейродегенеративными заболеваниями, что говорит о связи между алкоголизмом и другими нейродегенеративными состояниями [10].

Пациенты с АЗ в целом представляют собой неоднородную группу, различающуюся по патогенезу, особенностям клинической картины и типам течения зависимости, наличию коморбидных расстройств, тропностью к фармако- и психотерапии. В настоящее время поднимается вопрос о целесообразности дальнейших исследований, направленных на углубленное изучение различных подгрупп с учетом представленных особенностей АЗ.

## □ Оригинальные научные публикации

До недавнего времени, медицинские подходы к лечению алкоголизма сосредоточивались на детоксикации, в то время как долгосрочная реабилитация была областью немедицинских программ без препаратов, основанных на программе 12 Шагов АА. Некоторые пациенты лечились успешно этим подходом, но существенного возврата к полной норме даже в самых лучших программах без препаратов не происходит. В течение прошлого десятилетия даже врачи, которые ранее выступали против всех лекарств, как против «базы», признали подход, который комбинирует психотерапию с фармаколением, которое уменьшает тенденцию возобновить употребление алкоголя. Психофармакология приблизилась к алкоголизму, развивая модели чрезмерного употребления алкоголя у животных, анализ нейрохимических факторов, вовлеченных в подкрепление поведения, произведенное алкоголем и затем тестированием лекарств, которые блокируют или уменьшают это подкрепление. Скрытая гипотеза была в том, что, если лечение, приемлемое для пациентов, могло бы быть найдено, чтобы снизить убеждения по возобновлению употребления алкоголя или уменьшению полезных эффектов алкоголя, результаты лечения могли бы быть улучшены.

Серотонин (5-НТ) является нейромедиатором, который был интенсивно исследован как возможный медиатор базовых эффектов алкоголя. Роль серотонина в качестве медиатора, влияющего на потребление алкоголя, обусловлена его модуляцией активности дофамина в мезолимбической системе. Эти данные демонстрируют, что зависимость между серотонином и потреблением алкоголя – комплексное взаимодействие. Возможно, это связано с потенциалом для дифференциальных эффектов алкоголя в каждом из семи известных рецепторов серотонина и их различных подтипов. Кроме того, штаммы крыс, предпочитающих алкоголь показали, что имеют более низкие уровни серотонина и его метаболитов в прилежащем ядре, по сравнению с животными, не предпочитающими алкоголь. Также штаммы крыс, предпочитающие алкоголь показали, что имеют более низкий удельный вес 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторов. Эти данные предполагают, что более высокое потребление алкоголя у штаммов, предпочитающих алкоголь, может быть обусловлено биологическими дефицитами в серотониновых системах.

Поиск молекулярно-генетических маркеров алкоголизма имеет большое не только теоретическое, но также практическое медицинское и социальное значение, так как может способствовать выявлению лиц с предрасположенностью к этой патологии и проведению соответствующей профилактики, начиная с раннего детского возраста.

В последние годы были описаны клиницистами различные подтипы алкоголиков, особенности которых предлагают, определенные медикаментозные виды лечения, которые могут быть эффективными для различных подгрупп лиц, страдающих АЗ.

Исследователи попытались найти чистые подтипы алкоголизма, и это привело к созданию запутанного списка различных типологий, включая наследственных алкоголиков и антисоциальных алкоголиков.

В наркологии наиболее часто используются такие показатели успешности лечения больных зависимостями, как устойчивость, длительность и качество возникших ремиссий.

Классические подходы к лечению алкоголизма, созданные 30–40 лет назад, в настоящее время пересматриваются. Это совсем не означает, что такие методы, как

например лечение алкоголизма краткосрочными методами, потеряли свою актуальность. Новые представления о заболевании и подходы к лечению позволили улучшить качество жизни и помочь более тяжелым пациентам.

Для предупреждения рецидивов заболевания на практике используется целый ряд лекарственных средств. Среди них лекарственные средства из группы транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, сенситизирующие средства и др. Достижение стойкой, длительной и качественной ремиссии при алкогольной зависимости – одна из наиболее важных задач, которая одновременно служит критерием эффективности лечения пациентов с зависимостью от алкоголя.

Изменились цели лечения алкоголизма. Если ранее главной задачей лечения алкоголизма было достижение трезвости, то в настоящее время перед наркологом стоят новые задачи. В результате лечения пациент должен начать жить полноценной, интересной жизнью. Он не должен испытывать дискомфорта, ведя трезвый образ жизни.

В настоящий момент в фармакологическом реестре зарегистрировано около сотни препаратов для лечения алкоголизма. Часть их используется для снятия алкогольной интоксикации, вывода из запоя и купирования симптомов состояния отмены. Есть препараты, которые уменьшают тягу к алкоголю.

Другие позволяют контролировать его употребление и созданы для профилактического приема. Появилось новое поколение антидепрессантов, безопасность которых расширила показания к их применению.

Медикаментозное лечение алкоголизма – это использование как препаратов, подавляющих влечение к алкоголю, так и препаратов, блокирующих возможность его потенциального приема. Бывает, требуется продолжительный длительный ежедневный прием лекарства или периодическое введение в организм его депо формы.

На сегодняшний день ученые изучают, как гены могут влиять на эффективность лечения алкоголизма. Исследования показали, что больные алкоголизмом с изменениями в определенном гене позитивно реагируют на лечение, в то время как не обнаруживаются специфических генов заболевания. Более полное понимание того, как гены влияют на результаты лечения, поможет врачам назначать эффективное лечение, чтобы помочь каждому пациенту.

Современные подходы к изучению сложной мозаичной генетической природы предрасположенности к алкоголизму, сочетающие возможности развивающейся геномики и понимания различных эндотипов болезни, позволят разрабатывать не только индивидуальные предиктивные меры, препятствующие развитию недуга, а также индивидуальные пути его лечения.

*Цель исследования* – обобщить эффективные методы терапии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью с учетом клинико-генетических особенностей, ассоциированных с серотониновой нейромедиаторной системой, для обеспечения устойчивых ремиссий.

Для реализации поставленной цели необходимо решение *следующих задач*:

1. Провести анализ клинико-психологических, психологических и нейропсихологических данных в группе лиц, страдающих алкогольной зависимостью.
2. Провести анализ биологических (включая генетические) факторов в группе лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

3. С учетом полученных данных оценить обоснованное патогенетическое лечение в группах с различными терапевтическими стратегиями: в группе лиц с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы и применением индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы без применения индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц без носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы и применением индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему; в группе лиц без носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы без применения индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему.

4. Проанализировать эффективность лечения пациентов в представленных группах сравнения.

5. Обосновать рекомендации по лечению алкогольной зависимости и профилактике срывов с учетом клинико-биологических (в том числе медико-генетических) и психосоциальных факторов у данного контингента.

Дизайн исследования – катанестическое поперечное исследование методом «случай-контроль» с направленным подбором групп.

#### Материалы и методы

В 2010–2012 годах рамках прикладного раздела ГКПНИ была проведена НИР по заданию «Аспекты раннего алкоголизма: генетические, клинико-биологические и психосоциальные предпосылки развития в подростковом и молодом возрасте». В результате исследования было проведено комплексное обследование лиц в возрасте 14–60 лет, страдающих алкогольной зависимостью. Все субъекты получали стационарную наркологическую помощь по поводу данного заболевания и им проведены клинико-генетические и социально-психологические обследования.

Для оценки выраженности АЗ и структуры алкогольных проблем использовались: Белорусский индекс тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3–3.01.2001) [6], тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT) [3]. Анкетирование дополнялось клиническим интервью.

Для достижения поставленных целевых задач исследования методом направленного отбора сформирована основная группа (ОГ) из 377 лиц мужского пола, страдающих АЗ (согласно исследовательских критериев МКБ-10 и пороговых значений по тесту AUDIT  $\geq 20$  баллов). Группа контроля (КГ) состояла из 122 лиц мужского пола без алкогольных проблем. Обследование проводилось при отсутствии клинических признаков состояния отмены. Субъекты ОГ имели следующие социально-демографические характеристики: средний возраст –  $27,6 \pm 0,4$  лет; данные AUDIT –  $27,1 \pm 0,3$  баллов; начало употребления алкоголя –  $16,04 \pm 0,1$  лет; начало систематического употребления –  $21,2 \pm 0,3$  лет; стаж АЗ –  $6,6 \pm 0,26$  лет; скорость формирования АЗ –  $5,26 \pm 0,2$  лет; наличие алкогольной наследственности – 64,1%; проживало в городе – 57%; среднее образование у 50,7%, среднее специальное у 46,0%, высшее у 3,3%.

В рамках настоящей работы проведен анализ медицинской документации субъектов ОГ, прошедших исследо-

вание в вышеуказанной НИР 2010–2012 гг., на предмет анализа проводимого лечения, соответствия его патогенетическим механизмам (в основном с учетом генетических особенностей серотониновой нейромедиаторной системы) и его эффективности (основной критерий – длительность ремиссий).

В рамках настоящего исследования проведен катанестический анализ результатов лечения пациентов, которые прошли исследование в предыдущем проекте и повторно поступили на госпитализацию в 2013–2014 годах. Данным субъектам было назначено патогенетическое лечение с учетом выявленных ранее клинико-генетических особенностей и произведен анализ длительности ремиссий. В качестве групп сравнения субъекты ОГ разделены на подгруппы, рандомизированные по критерию назначаемого лечения: с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы без применения индивидуальной патогенетической терапии; без носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы и применением индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему; без носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы без применения индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему.

*Критерии исключения.* Из исследования исключались пациенты с: наличием остаточных признаков последствий алкогольной интоксикации; острыми и хроническими соматическими заболеваниями; систематически употребляющие другие (кроме алкоголя) психоактивные вещества; выраженными когнитивными нарушениями, мешающими целенаправленной коммуникации и выполнению тестов; коморбидными с алкогольной зависимостью первичными острыми и хроническими психическими и поведенческими расстройствами; другими расстройствами, препятствующими выполнению заданий; отказавшиеся от участия в исследовании.

В исследовании использованы следующие методики: методика «Мотивация потребления алкоголя» (В. Ю. Завьялов, 1988); «Пятифакторный опросник личности»; «Определение склонности к отклоняющемуся поведению» (А. Н. Орел); «Диагностика потенциала коммуникативной импульсивности»; «Стратегии совладающего поведения» (R. S. Lazarus, S. Folkman, адаптация Л. И. Вассермана); «Перцептивная оценка типа стрессоустойчивости». При оценке степени прогрессивности взяты за основу классификации российских исследователей И. Г. Ураков, Г. М. Энтин [1].

Молекулярно-генетические исследования соответствовали дизайну «случай – контроль» и проводились с использованием метода ПЦР по стандартной методике [2]. В исследовании произведена оценка генотипов полиморфных локусов следующих генов: рецептора дофамина DRD2 (Tag I A), рецептора 2-го типа  $\gamma$ -амино-масляной кислоты GABRA2A (rs 279826), переносчика серотонина SLC6A4 (5HTTLPR), фермента катехол-О-метил-трансферазы COMT (rs4680), фермента моноаминоксидазы A MAOA (LPR), белка транспортера дофамина DAT1/SLC6A3 (VNTR) и цитохрома CYP2E1 (rs 2031920).

Результаты исследований обработаны с применением прикладного программного обеспечения SPSS for Windows 17.0 [4]. На первом этапе оценивали нормальность распределения цифровых показателей с использованием



## □ Оригинальные научные публикации

W-критерия Шапиро–Уилка, который показал, что данные подчинялись закону нормального распределения, что позволило применять параметрические методы статистической обработки данных. Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных генетического исследования проводили с помощью калькулятора для расчета данных генетических исследований. Для расчета генетических моделей риска производили оценку частот генотипов на соответствие равновесию Харди–Вейнберга (Hardy–Weinberg equilibrium).

### Результаты и обсуждение

При статистической обработке общих данных по частотному распределению актуальных генетических полиморфизмов, ассоциированных с алкогольной зависимостью, установлены следующие результаты в ОГ и КГ: генетический полиморфизм рецептора дофамина 2-го типа *DRD2* (Tag1A) у 3,3 и 5,6%; генотип GG гена рецептора 2-го типа  $\gamma$ -амино-масляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826) 23,5 и 27,8%; генотип LL гена белков переносчиков серотонина *SLC6A4* (5HTTLPR) 42,3 и 40,2%; генотип SS гена белков переносчиков серотонина *SLC6A4* (5HTTLPR) 12,3 и 13,6%; генотип HH гена фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (rs4680) 19,8 и 20,2%; генотип LL гена фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (rs4680) 29,0 и 28,2%; гаплотип SS/A<sub>1</sub>A<sub>1</sub> генов *SLC6A4* (5HTTLPR) и рецептора дофамина *DRD2* (Tag1A) 0,8 и 1,6%. Данные частотного анализа не установили различий по частоте встречаемости указанных генетических полиморфизмов в ОГ и КГ, определило тенденции к изучению влияния данных генетических полиморфизмов на клинические признаки заболевания.

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования проводился анализ наиболее актуальных генетических полиморфизмов, ассоциированных с серотониновой нейромедиаторной системой, а, в частности, генетическим полиморфизмом гена, кодирующего белки переносчики серотонина *SLC6A4* (5HTTLPR).

По результатам ранее проведенного исследования в рамках выше представленной НИР установлено, что у пациентов с быстрым формированием АЗ чаще ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p < 0,05$ ) встречается генотип LL 5-HTTLPR гена транспортера серотонина (*SLC6A4*), по сравнению с субъектами группы контроля. Данные подтверждены на мультипликативной и общей моделях наследования, так как частотное распределение для данного генетического полиморфизма соответствовало равновесию Харди–Вейнберга. Полученные данные интерпретированы следующим образом. Дефицит серотонина в постсинаптических мембранах, из-за функционально-активного аллеля L гена переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR), обусловлен выбросом большого количества белков переносчиков серотонина энергично перемещающих этот нейромедиатор из синаптической щели обратно в пресинаптический нейрон. Определено, что генотип LL наследуется по рецессивному типу, поэтому влияние на пенетрантность проявляется при носительстве гетерозигот и гомозигот в генотипах S/L и L/L у мужчин с АЗ. Также установлено, что у субъектов ОГ с генотипом SS гена переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR), воспитывающихся в семьях, где имели место частые физические наказания в детстве ( $R^2 = 0,48$ ; сумма квадратов тип III = 232,2;  $F = 3,11$ ;

$p < 0,05$ ) наблюдалась более низкая стрессоустойчивость. Низкая стрессоустойчивость влияла на формирование алкогольной зависимости и связана с важными клиническими феноменами данного заболевания, такими как общее алкогольное мотивационное напряжение, атарактические, гиперактивационные, патологические мотивы употребления алкоголя.

В группе лиц, страдающих алкогольной зависимостью, ведущими являются атарактические и гедонистические мотивы употребления алкоголя, которые относятся к личностным мотивам и отражают состояние личностного дискомфорта (депрессивность, тревожность, склонность к агрессивным реакциям). В этих случаях алкоголь употребляют для коррекции эмоционального состояния. Максимальные среднегрупповые значения атарактических и гедонистических мотивов употребления алкоголя у лиц основной группы наблюдались при сочетании носительства A1A1 генотипа *DRD2*(Tag 1A) и SS гена *SLC6A4* (5HTTLPR).

В результате исследования установлены фенотипические клинические признаки алкогольной зависимости, ассоциированные с носительством генотипа LL и аллеля L гена *SLC6A4* (5-HTTLPR). Наиболее значимыми фенотипическими признаками являются: раннее начало употребления алкоголя (< 16 лет); постоянное первичное патологическое влечение к алкоголю; повышение настроения и уверенности в алкогольной интоксикации; задержка психического развития, чувство подавленности, тревоги, агрессивности, суицидальные мысли в детстве; эмоциональная лабильность, невротичность, склонность к девиантному поведению, асоциальным поступкам в подростковом возрасте; наличие отягощенной наследственности по алкогольной зависимости в большей степени по линии матери, а также отца или обоих родителей; личностные характеристики в виде интроверсии, замкнутости.

По наличию данных фенотипических признаков можно определить носительство данного генетического полиморфизма, а, соответственно, при его наличии назначать эффективное патогенетическое лечение алкогольной зависимости.

При анализе медицинской документации установлено, что у 43,3% имело место соответствие или частичное соответствие назначенного лечения патогенетическим механизмам и причинным факторам. У 26% комплексное лечение соответствовало патогенетическим факторам, т. е. при назначении комплексного лечения какой-либо из методов был адекватен этиологическим механизмам заболевания. Из них у 37,6% (что составляет 9,8% от всех пациентов проходивших лечение) лечение было полностью адаптивным. Длительность ремиссии была достоверно дольше у субъектов, которым было назначено адекватное лечение ( $p < 0,05$ ).

Среди ранее пролечившихся исследуемых у лиц с адекватным патогенетическим лечением: 63,4% субъективно отмечали спонтанность ремиссии, 10,8% связывали ее с терапевтическим эффектом, а 25,8% с вынужденными условиями. В группе лиц, где лечение не соответствовало патогенетическим механизмам и этиологическим факторам соответствующие данные были следующими: 40,9%/23,4%/30,7% ( $\chi^2 = 13,8$ ;  $p < 0,05$ ).

При сравнении длительности ремиссий у субъектов с адекватным и несоответствующим патогенетическим лечением установлены достоверные отличия в показа-

телях. У лиц, которые получали патогенетически обоснованное лечение, длительность ремиссии составляла  $10,92 \pm 1,03$  месяца, по сравнению со второй подгруппой, где период воздержания составлял  $2,1 \pm 0,3$  месяца ( $p < 0,05$ ).

Изучена длительность ремиссии в 4 группах пациентов: лиц с носительством однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) и применением индивидуальной патогенетической терапии; группе лиц с носительством гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) без применения индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц без носительства гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) и применением индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему; в группе лиц без носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) без применения индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему.

С учетом вышепредставленных актуальных патогенетических факторов произведено назначение препаратов, влияющих на серотониновую нейромедиацию. При наличии носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) (генотип LL и аллель L) назначение препаратов, влияющих на обмен серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) длительность ремиссии составляла 10,6 месяцев у 40%, а у 60% наблюдалась более года (12,9 месяцев). В группе лиц с носительством однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) без применения индивидуальной патогенетической терапии средний срок ремиссии составлял у 95% менее 2,1 месяца, у оставшихся – 1,4 месяца. В группе лиц без носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) и применением индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему у 86% составил 3,2 месяца. У оставшихся от 2–3 месяцев. В группе лиц без носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) без применения индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему, у 28% составил 1,6 месяца, у 36% – 2,2 месяца, у 46% – 3,3 месяца.

Среди пролечившихся лиц с адекватным патогенетическим лечением 23,6%. При наличии носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) (генотипа SS) назначение препаратов, влияющих на обмен серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) в сочетании с психотерапией длительность ремиссии составляла 11,9 месяцев у 28%, а у 72% наблюдалась 12,3 месяцев. В группе лиц с носительством генотипа SS однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) без применения индивидуальной патогенетической терапии средний срок ремиссии составлял у 65% менее 1 месяца, у оставшихся – 2,4 месяца. В группе лиц без носительства генотипа SS однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) и применения индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему, в сочетании с психотерапией у 66% составил 1,2 месяца. У оставшихся от 2–3 месяцев. В группе лиц без носительства генотипа SS однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) и без применения индивидуальной терапии, влияющей на серотониновую нейромедиаторную систему, в сочетании с психотерапией у 58% составил 2,3 месяца, у 26% – 3,2 месяца, у 16% – 4,3 месяца.

Таким образом, проведенное исследование на данном этапе показало, что надежное прогнозирование длительности ремиссии возможно лишь с учетом совокупности ряда факторов: от применения того или иного метода лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента и патогенетических механизмов формирования заболевания.

Целесообразно дальнейшее детальное изучение длительности ремиссии заболевания в зависимости от применяемого метода лечения и степени выраженности заболевания, а также изучать факторы, приводящие к рецидиву заболевания, что позволит выявить наиболее эффективные методы лечения пациентов с зависимостью к алкоголю.

Несмотря на полученные данные, актуальным остается вопрос эффективности лечения пациентов с алкогольной зависимостью. Стабилизация ремиссий и профилактика рецидивов заболевания являются одними из ведущих направлений лечения алкоголизма. О ремиссии можно говорить, когда есть воздержание от алкоголя более месяца, устойчивая ремиссия – когда ремиссия заболевания наблюдается более года. К сожалению, при тяжелом развитии алкоголизма ремиссия вообще является редкостью. Первый год воздержания от алкоголя пациенты испытывают сложности физиологического, психологического и социального характера. Устойчивая ремиссия не гарантирует, что после срыва сразу же не наступит рецидив заболевания, т. е. после эпизодического употребления алкоголя не наступит запой. Только при ремиссии более 5 лет, не всегда, но, как правило, запой наступает не сразу.

В настоящее время в наркологии наиболее часто используются такие показатели успешности лечения пациентов как устойчивость, длительность и качество возникших ремиссий, хотя на сегодняшний день отмечается тенденция согласно которой критериями эффективной ремиссии могут считаться снижение количества употребления, а также уменьшение социальных и соматических последствий заболевания.

**Выводы.** У лиц мужского пола Республики Беларусь, страдающих алкогольной зависимостью:

1. Аллель L и генотип LL (наследуемый по рецессивному типу) гена переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR) предрасполагает к быстрому формированию АЗ ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p < 0,05$ ).

2. При носительстве генотипа SS гена переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR) и наличии частых физических наказаний в детстве формируется более низкая устойчивость к стрессу ( $p < 0,05$ ), влияющая на формирование заболевания.

3. Носительство гаплотипа A1A1/SS полиморфных локусов генов DRD2 (Tag IA) и *SLC6A4* (5HTTLPR) влияет на более высокий уровень атарактических и гедонистических мотивов употребления алкоголя, являющихся ведущими у данной субпопуляционной группы.

4. Применение патогенетической фармакотерапии у субъектов, страдающих алкогольной зависимостью, с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы (генотипа SS гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) при назначении препаратов, влияющих на обмен серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) в сочетании с психотерапией обеспечивает достоверно более длительные ремиссии по сравнению с другими группами лиц, где патогенетические механизмы не учитывались.

## □ Оригинальные научные публикации

5. Применение патогенетической фармакотерапии с носителем однонуклеотидных полиморфизмов генов серотониновой нейромедиаторной системы (генотипа LL гена *SLC6A4* (5-HTTLPR) при назначении препаратов, влияющих на обмен серотонина (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) обеспечивает достоверно более длительные ремиссии по сравнению с другими группами лиц, где патогенетические механизмы не учитывались.

6. Средние значения длительности ремиссии имели субъекты без носительства однонуклеотидных полиморфизмов генов дофаминовой нейромедиаторной системы и без применения индивидуальной терапии.

### Литература

1. Копытов, А. В. Клинико-биологические и психосоциальные аспекты раннего алкоголизма в подростковом и молодом возрасте у лиц мужского пола Республики Беларусь: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.27 / А. В. Копытов; БГМУ. – Минск, 2013. – 44 с.

2. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М: Мир, 1999. – 558 с.

3. Наркология: национальное руководство / Под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

4. Наследов, А. Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Д. Наследов. – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.

5. Москаленко, В. Д. Предсказуем ли алкоголизм? Способы распознавания и устранения факторов риска. Обзорная информация. – М.: НПО «Союзмединформ», 1991. – 66 с.

6. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) / В. Б. Поздняк [и др.] // Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс]. – Минск, 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.

7. Ducci, F. Genetic approaches to addiction: genes and alcohol / F. Ducci, D. Goldman // *Addiction*. – 2008. – Vol. 103, № 9. – P. 1414–1428.

8. Eng, M. Y. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review / M. Y. Eng, S. E. Luczak, T. L. Wall // *Alcohol Res. Health*. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 22–27.

9. Patterns of gene expression in the frontal cortex discriminate alcoholic from nonalcoholic individuals / J. Liu [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31, № 7. – P. 1574–1582.

10. Peat, J. Statistics workbook for evidence-based healthcare / J. Peat, B. Barton, E. Elliot. – USA, N.-J., Hoboken: Wiley-Blackwell, 2008. – P. 59.

Поступила 17.06.2015 г.