

АЛКОГОЛИЗМ

- Алкоголизм – тяжелое, *неизлечимое* заболевание, развитие которого во многом определяется генетическими факторами.

- В организме человека синтезируется около 100 000 белков, кодируемых определенными генами.

- «Ансамбль» генов и белков определяет физиологические особенности индивида, развитие аддиктивных состояний (курение, алкоголизм, наркомания, игромания, избыточное потребление пищи), а также различных заболеваний.

- Ферменты: *алкогольдегидрогеназа* → ацетальдегид (токсические эффекты) → *ацетальдегиддегидрогеназа*.

Этнические особенности метаболизма алкоголя

- Азиаты (Китай, Япония и др. страны) «не переносят» спиртное. Недостаточная активность ферментов, метаболизирующих этанол. Нарушения гена *ALDH1*. Склонность к употреблению спиртного у азиатов в 6 раз меньше, чем у европеоидов.
- Европеоиды – установлена зависимость между изменениями гена *ALDH4* и риском развития алкоголизма.

Алкогольная зависимость

1. Толерантность к большим дозам
2. Абстинентный алкогольный синдром (синдром похмелья)
3. Утрата контроля над дозой потребляемого алкоголя
4. Безуспешные многократные попытки бросить пить
5. Прекращение профессиональной деятельности

Алкогольная зависимость

6. Психологические и психические проблемы:
«алкогольный» юмор, агрессивность,
алкогольная горячка (делирий), тремор
7. Соматические проблемы: гастрит, жировой гепатоз, бронхит, пневмония, туберкулез, пиелонефрит, ВЗПП и др.

Эндотипические проявления

- Пьющие – высокая возбудимость нейронов, слабая выраженность тормозных процессов.
- В 1980 г. выявлены специфические *особенности ЭЭГ*, позволяющие прогнозировать вероятность развития алкоголизма.

АВТОГРАФЫ, ОСТАВЛЕННЫЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Некоторые особенности профиля электрической активности головного мозга служат количественными признаками (эндофенотипом) физиологии больных алкоголизмом и лиц из группы риска. Подобные «автографы» помогают обнаружить гены, связанные с алкоголизмом и сопутствующими заболеваниями

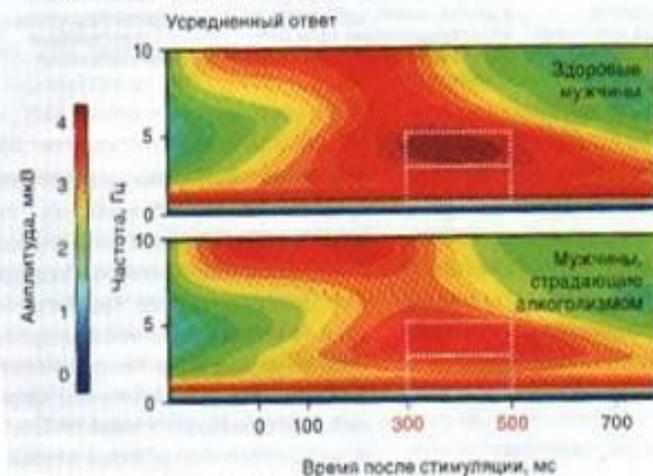
P300-ОТВЕТ

При регистрации колебаний разности потенциалов с помощью наложенных на голову электродов на ЭЭГ обнаруживается пик в диапазоне 300-500 миллисекунд после стимуляции (например, световым импульсом). У больных алкоголизмом вызванный потенциал, известный как P300, имеет значительно меньшую амплитуду (даже в период воздержания), чем у здоровых людей. Слабый P300-ответ характерен также для детей алкоголиков. Таким образом, данный признак свидетельствует о тяжелой форме алкоголизма или указывает на повышенный риск развития патологии



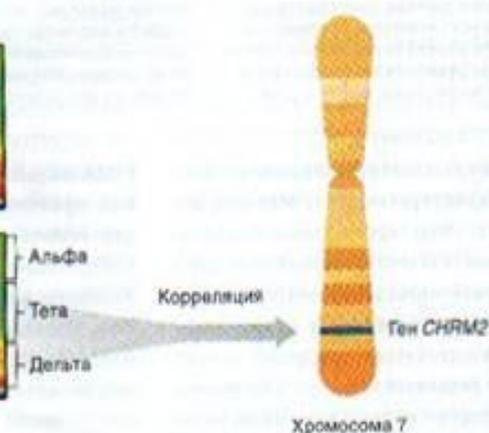
ОТ ЭЭГ-СИГНАЛОВ — К ДИАГНОЗУ

Сравнительный анализ частотных характеристик ЭЭГ здоровых людей (верхняя диаграмма) и больных алкоголизмом (нижний график) выявил у последних более слабые сигналы правее границы 300 миллисекунд. Как показали результаты обследования семей, этот признак связан как с алкоголизмом, так и с депрессией



ОТ ЭЭГ-СИГНАЛОВ — К ГЕНАМ

Ослабление дельта- и тета-сигналов у больных алкоголизмом связано с изменением в гене CHRM2, кодирующем клеточный рецептор для ацетилхолина — нейромедиатора, который регулирует возбудимость нейронов



ГЕНЫ РИСКА

Гены, ответственные за возможное развитие алкоголизма, влияют на многие физиологические процессы: на расщепление этанола, сбалансированность работы головного мозга, вкусовые ощущения и т.д. Изменения в этих генах могут вызывать как непереносимость алкоголя, так и тягу к нему. Некоторые генные версии связаны с другими признаками или расстройствами. Следовательно, отклонения в поведении, настроении и разного рода зависимости могут иметь общую первопричину.

ГЕН; ЛОКАЛИЗАЦИЯ	КОДИРУЕМЫЙ БЕЛОК; ФУНКЦИЯ	ВЛИЯНИЕ	СВЯЗЬ С ДР. ПРИЗНАКАМИ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
<i>ADH4</i> ; хромосома 4	Алкогольдегидрогеназа; фермент, участвующий в метаболизме этанола	Повышение риска (некоторые генные версии)	Нет
<i>ALDH1</i> ; хромосома 4	Альдегиддегидрогеназа; фермент, участвующий в метаболизме этанола	Непереносимость алкоголя	Нет
<i>CHRM2</i> ; хромосома 7	Мускариновый/ацетилхолиновый <i>M2</i> -рецептор; регулирует сигнальные процессы	Повышение риска	Депрессия; изменение характеристик дельта- и тета-волн на ЭЭГ
* <i>DRD2</i> ; хромосома 11	Дофаминовый <i>D2</i> -рецептор; регулирует активность системы вознаграждения	Повышение риска	Пристрастие к курению
<i>GABRG3</i> ; хромосома 15	<i>g3</i> -субъединица ГАМКА-рецептора; регулирует сигнальные процессы	Повышение риска	Нет
<i>GABRA2</i> ; хромосома 4	<i>a2</i> -субъединица ГАМКА-рецептора; регулирует сигнальные процессы	Повышение риска	Лекарственная зависимость; отклонения в поведении; изменение характеристик бета-волн на ЭЭГ
<i>HTAS2R16</i> ; хромосома 7	<i>hTS2R16</i> -рецептор; влияет на ощущение сладкого	Повышенный риск	Нет
<i>OPRK1</i> ; хромосома 8 <i>PDYN</i> ; хромосома 20	Рецептор каппа-опиоида и продинорфин – пептид, который связывается с этим рецептором; оба белка участвуют в регуляции влечения и отвращения к алкоголю	Повышенный риск	Реакция на стресс; может влиять на пристрастие к героину и кокаину

* Чтобы подтвердить причастность этого гена к развитию алкоголизма и никотиновой зависимости, нужны дополнительные исследования.

- Алкоголизм – сложное заболевание. Склонность к злоупотреблению спиртным отчасти определяется генетическими факторами, т.е. существуют гены, отвечающие за развитие данной патологии.

- Психическая зависимость – болезненное стремление систематически принимать наркотическое средство, чтобы испытать эйфорию либо снять явления психического дискомфорта.
- Психическая зависимость является основным фактором, способствующим хроническому отравлению организма наркотиками; перерыв в употреблении одурманивающего средства вызывает чувство тревоги и напряжения, но тяжелого дискомфорта нет.

- Физическая зависимость – связана с перестройкой всей функциональной деятельности человеческого организма в ответ на хроническое употребление наркотических средств.
- Влечение к наркотикам становится непреодолимым, а прекращение их приема вызывает серьезные физические и психические нарушения; перерыв в употреблении вызывает выраженную абстиненцию – болезненное состояние с неодинаковыми при разных наркоманиях и токсикоманиях признаками.

- Абстиненция (или абстинентный синдром) – дословно выражает лишение вещества, вызывающего эйфорию.
- Поведение злоупотребляющих в этом состоянии обычно противоположно картине в наркотическом и токсическом опьянении, для него характерны: тревога и депрессия, апатия, бездеятельность, беспокойство, бессонница, а также тяжелые нарушения со стороны психики, такие как галлюцинации, судороги, бред, самоубийства, немотивированная агрессия и пр., могут проявляться раскаивание, идеи самообвинения, нежелание жить, нарастает социальная дизадаптация, положительные контакты с окружающими, как правило, разрываются, целью жизни становится – любой ценой достать дурманящее средство.

- Аддиктивное поведение – от английского слова *addiction* – пагубная привычка, пристрастие к чему-либо, порочная склонность, направленная на поиск, приобретение и употребление субъективно значимых для получения эйфории химических веществ.

Аддиктивный потенциал наркотических и психотропных веществ

Морфийные препараты, опиаты

Привыкание быстрое, переносимость резко растет, вплоть до дозы, превышающей смертельную дозу для здорового человека

Каннабиноиды (гашиш, марихуана)

Привыкание формируется постепенно, возникает незаметно, как результат развлечения и нездорового способа отдыха

Амфетамины

Быстрое привыкание, для появления эйфории необходимо постоянное увеличение дозы

Галлюциногены

Для определенного типа личности становится предпочтительным наркотиком, ведет к быстрой деградации личности по шизофреническому типу

Кокаин

Стремительное развитие психической зависимости

Алкогольное опьянение

СТЕПЕНИ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

ЛЕГКАЯ	СРЕДНЯЯ	ТЯЖЕЛАЯ
Благодушие. Расслабление. Некоторая смазанность речи	Легкая оглушенность, пошатывание, замедление ответов и суждений, нарушение самоконтроля	Выраженное нарушение координации. Неясная речь. Кома

- Эмоциональные проявления при алкогольном опьянении выражаются легкостью перехода от безудержного веселья к раздражительности, конфликтности, обидчивости.
- При депрессивном типе – плач, причитания, самоупреки, высказывания о безысходности своего положения, несправедливости со стороны окружающих.
- При истерическом типе – громкая речь, выразительные позы, телодвижения, мимика.

- Стимуляторы – вещества, вызывающие необычный душевный подъем, стремление к деятельности, устранение чувства усталости, создание субъективного ощущения неутомимости, бодрости, уверенности в своих силах и способностях, даже бесстрашия.
- Кофеин, амфетамины, эфедрон, экстези.

Ингалянты (клей «Момент», пары бензина, лак)

ПРИЗНАКИ перехода от злоупотребления ингалянтами к токсикомании

Переход от ингаляции в компании к вдыханию токсических веществ в одиночку

Увеличение дозы в два и более раз

Ежедневные длительные (несколько часов) ингаляции

Повторные ингаляции в течение одного дня

Появление злобной агрессии в отношении тех, кто застал за ингаляцией, попытка прервать ингаляцию

Прекращение попыток скрыть ингаляцию от других

КУРЕНИЕ

История вопроса

- Табак завезен в Европу Колумбом 500 лет назад.
- До конца XIX в. курили трубку (меньшая никотиновая зависимость из-за невозможности глубокой ингаляции дыма).
- 1855 г. – изобретение безопасных спичек.
- 1880 г. – автоматическое производство сигарет.
- В 1884 г. было выпущено 744 млн. сигарет.
- Первая мировая война (1914 г.) – сигареты введены в бесплатный ежедневный рацион солдат (адаптогенные свойства табака).

Курение и рак легких

- В 1930-х гг. в Германии были опубликованы первые научные данные о связи табакокурения и развития рака легких.
- В 50-е гг. XIX в. – серия работ.
- Курение в 20–40 раз увеличивает риск развития рака легких.

Статистика

- Ежегодно в мире выкуривается 5,6 триллиона сигарет.
- С табакокурением связывают 10 млн. преждевременных смертей.
- 1,2 млрд. жителей планеты курят.
- В США в середине 1960-х гг. курили 80% мужчин, в начале 1980-х гг. этот показатель снизился до 25%.
- 70% курильщиков пытаются «бросить», причем 46% делают это ежегодно.

- Никотин оказывает *аддиктивное действие*.
- Генетическая компонента (по данным исследования близнецов) составляет 50–60% риска инициации курения.

Генетические аспекты никотиновой зависимости

- Мишень никотина – рецептор допамина DRD2, ответственный за функционирование центра вознаграждения.
- Около 25% людей унаследовали «малоактивный» вариант DRD2-рецептора.
- Никотин, являясь допамин-миметиком, улучшает адаптацию курильщиков (Noble, 1998).

Курение

1. Психологическая зависимость
2. Физическая зависимость (5 сигарет в день, никотин постоянно присутствует в крови)
3. Абстинентный синдром (синдром отмены – беспокойство, раздражительность, неспособность сконцентрироваться и др.)

- Даже одна выкуренная сигарета у человека, имеющего генетическую предрасположенность, может запустить механизмы формирования никотиновой зависимости.

- Риск курения связан с полиморфизмом ферментов семейства цитохромов CYP2A6.
- CYP2A6 – ключевой фермент метаболической инактивации никотина.
- У курильщиков активность ферментов инактивации никотина низкая, поэтому у них легко развивается аддиктивное состояние (достаточно даже одной сигареты).
- Псорален – ингибитор цитохрома CYP2A6 – используется для лечения курения (Sellers et al., 2005).

Гены, причастные к развитию никотиновой зависимости (Tyndale, 2007)

1. nAChRs – холинергическая рецепторная система
2. DRD1–5 – допаминергическая система
3. Cytochrome P4502A6 – метаболизм никотина
4. 5-HTT-LPR – серотониновая система

- DRD2 Taq1A – инициация курения.
- CYP2A6 и 5-HTT-LPR – прекращение курения.
- DRD2 Taq1A и CYP2A6 – число выкуриваемых сигарет.

Социальные факторы

- По сравнению с необразованными и не состоящими в браке, образованные и женатые мужчины и женщины чаще прекращают курить.
- Риск курения у лиц с низким социально-экономическим положением более высок.

Спасибо за внимание!