

**Психическая и физическая  
алкогольная зависимость**

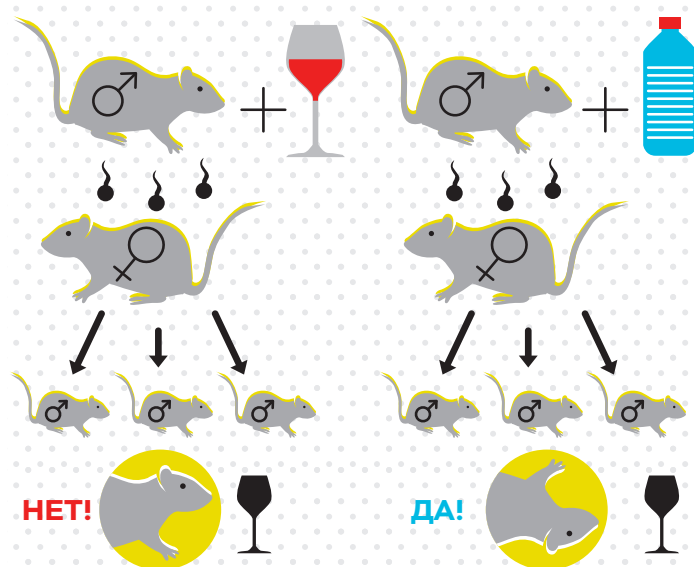
Формирование алкогольной зависимости — сложный многоуровневый процесс. Во-первых, снижение тревоги и эйфория, которую вызывает алкоголь, приводят к формированию условного рефлекса и формируют мотивацию к употреблению спиртного (психическая зависимость). Во-вторых, будучи нейротоксином, этанол нарушает слаженную работу нервных клеток и вынуждает мозг адаптироваться к работе в условиях алкогольной интоксикации. Подобное приспособление (нейроадаптация) — вполне оправданная реакция, но проблема в том, что когда-то концентрация этанола снижается, а мозг уже перестроил работу на новый лад. И нервная система оказывается в ситуации человека, который вынужден с помощью бинокля читать книгу, находящуюся на расстоянии вытянутой руки. Мотивация к употреблению алкоголя становится способом снизить возникший физиологический стресс (физическая зависимость).

**Гены вознаграждения за рюмку  
и ген пьяного дебошира**

Нервные клетки общаются между собой с помощью химических сигналов. Каждый нейрон посылает соседям сигнал нейромедиаторами, а другие нейроны воспринимают их через рецепторы в синаптической щели (место контакта двух нейронов) и снижают или увеличивают активность. Если не слишком углубляться в нейрохимические изменения, то можно выделить четыре ключевые нейромедиаторные системы, которые вовлечены в формирование алкогольной зависимости.

Во-первых, знаменитые серотонин и дофамин — важнейшие участники систем вознаграждения и мотивации. Через системы дофамина и серотонина работают антидепрессанты и многие наркотики. Эти системы отвечают за положительные эмоции при употреблении алкоголя и других психоактивных веществ, а также за формирование поведения, направленного на поиск новых доз. По преобладанию серотониновых или дофаминовых нарушений нейробиологи выделяют алкоголизм первого и второго типов.

Еще два медиатора — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат — отвечают за снижение тревоги и умственных способностей при применении этанола. ГАМК — основной тормозной медиатор мозга, а этанол способствует усилению его эффекта. Через рецепторы ГАМК работают многие транквилизаторы и противоэпилептические препараты. Глутамат же, напротив, основной возбуждающий медиатор, этанол снижает его высвобождение.



— Самцы, рожденные от отцов, подвергавшихся воздействию этанола, имеют меньшую склонность к потреблению алкоголя

**ДАВНИЙ ЗНАКОМЫЙ**

Археологические данные указывают, что приготовление и употребление алкогольных напитков возникло не позднее неолита — когда человек перешел от собирательства к земледелию, в широкий обиход вошла керамическая посуда, в которой можно было готовить ферментированные напитки. Дальнейшая история потребления алкоголя пронизывает все цивилизации от Месопотамии до древнего Египта, античной Греции и Римской империи, достигая пика в XV–XVII веках. На рубеже позднего Средневековья и раннего Нового времени, когда широкое внедрение методов дистилляции совпало с перенаселением и массовой антисанитарией, потребление «воды жизни» было способом снизить риск кишечных инфекций. В эпоху Возрождения подобная мотивация была не так актуальна, но культура потребления алкогольных напитков поддерживалась сформировавшимися социокультурными нормами и представлениями об алкоголе как о даре Бога. И в дальнейшей истории человечества вплоть до наших дней, несмотря на все сухие законы и понимание связанного с алкоголизмом социально-экономического ущерба, алкоголь — спутник человека.

Полиморфизмом гена дофаминового рецептора DRD2 влияет на предрасположенность к алкогольной зависимости. Мутации, которые снижают активность дофаминового рецептора 2-го типа, приводят к меньшему насыщению фиксированными дозами этанола и побуждают к повторному его употреблению. Мыши, лишённые этих рецепторов, значительно реже отказываются от находящегося в свободном доступе растворов этанола и сахара. Риск алкоголизма увеличивают и мутации в гене SERT. Этот ген кодирует белок, ответственный за обратный захват серотонина нейронами и снижение его концентрации в синаптической щели. Другой ген со схожей функцией, MAO-A, кодирует белок, расщепляющий дофамин и серотонин. Полиморфизм данного гена связан со многими нейropsychическими расстройствами, включая склонность к алкоголизму.

Кстати, один из вариантов данного гена, названный «геном война», связан с антисоциальным поведением, и европейские адвокаты часто используют этот факт в суде, чтобы оправдать подзащитного. Для мутаций, связанных с работой систем ГАМК и глутамата, также выявлены ассоциации с риском алкоголизма, возрастом первого опьянения и уровнем реакции на алкоголь (гены GABRA1, GABRA6, ADH3, EAAT2).

**Прочие наследственные факторы**

Помимо описанных генов весомый вклад вносят также многие другие: KLB, GCKR, AUTS2, SGOL1, SERPINC1, CHRM2, KCNJ6, PECR, IPO11. Их список продолжает пополняться, но важно, что эффект большинства из них выявляется только в конкретных популяциях, например только у европейцев или только у азиатов. Кроме того, роль в риске развития алкогольного пристрастия могут играть другие наследуемые факторы, не связанные с одним геном. Например, размер печени или конституция тела, которые в какой-то мере определяют переносимость алкоголя. В целом генетики оценивают генетическую детерминированность алкогольной зависимости примерно в 50%. То есть вклад генетики примерно равен вкладу окружающей среды (культурные особенности, низкий уровень жизни, психотравмирующие обстоятельства и т. п.). И разумеется, не существует какого-то одного гена, который со стопроцентной вероятностью приковывал бы своего хозяина к рюмке.

ВЛАДИСЛАВ СОЛДАТОВ, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета

**ЭПИГЕНЕТИКА АЛКОГОЛИЗМА**

Эпигенетическое наследование можно определить как совокупность факторов, влияющих на функционирование генетического аппарата, но не затрагивающих непосредственно генетический код. Эпигеном определяет вариацию клеточного фенотипа в пределах одного и того же генома. Например, разительные отличия между клетками мозга и сердца у одного организма продиктованы именно эпигенетической настройкой клеток. Точно так же, если клетка «чувствует», что ей хронически не хватает энергии, она включает гены, усиливающие захват глюкозы и жирных кислот, и, скорее всего, все «потомки» этой клетки будут так же жадно захватывать питательные вещества. Эпигенетические изменения очень важны при формировании алкогольной за-

висимости индивида: именно благодаря им происходит нейроадаптация, и мозг привыкает к работе в условиях повышенной концентрации этанола. Эпигенетический портрет особенно ярко формируется в период пренатального развития, так что воздействие алкоголя во время беременности также может иметь большое значение в формировании будущей зависимости. Некоторые исследования подтверждают, что дети, матери которых злоупотребляли алкоголем во время беременности, имеют больше шансов не только на возникновение пороков развития, но и на то, чтобы попробовать алкоголь в подростковом возрасте. Этот эффект может быть объяснен и другими факторами: социальными — дети копируют поведение родителей или генетическими — матери передают детям гены алкоголизма.

Более четкие данные, как употребление алкоголя родителями влияет на формирование зависимости у потомства, были получены в 2014 году исследователями из США. Они в течение пяти недель подвергали мышей эпизодическому воздействию паров этанола, после чего скрещивали их с особями, не подвергавшимися воздействию алкоголя. Оказалось, что самцы, рожденные от отцов, подвергавшихся воздействию этанола, имеют меньшую склонность к потреблению алкоголя в тесте свободного выбора «алкоголь — вода» и хуже его переносят. Фактически исследование показывает, что отцы могут эпигенетически передавать черты, связанные с потреблением алкоголя. Прием этанола до зачатия приводит к снижению пристрастия к алкоголю у потомства. Такое явление имеет вполне обоснованный биологический

смысл: отцы «готовят» отпрысков к тому, что в мире, где они рождаются, присутствует большое количество нейротоксичного яда, от которого лучше держаться подальше. Классически эпигенетика рассматривает половые клетки как чистый лист, и только после образования зиготы (родоначальницы всех клеток будущего организма) на нем появляются отметки «этот ген включить», «этот выключить», «этот сделать послабее». Однако кое-какие надписи на половых клетках все же имеются. Эти надписи появляются в течение жизни родителя и передаются его потомкам, заранее определяя некоторые их черты. Такой механизм наследования получил название «трансгенерационный». По всей видимости, отцы-мыши так и передали отпрыскам измененную реакцию на алкоголь.