

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГАМК

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 исследования на предмет обоснованности применения эффективных фармакотерапевтических и психотерапевтических мероприятий с учетом генетических особенностей ГАМК-эргической нейромедиаторной системы и влияния семейно-социальных факторов. Наиболее актуальными генетическими полиморфизмами ГАМК-эргической нейромедиаторной системы, ассоциированными с алкогольной зависимостью у лиц мужского пола, является генотипа GG гена GABRA2A (rs 279826), фенотипические проявления которого наблюдаются при определенных семейно-социальных условиях (воспитание в семьях с безразличным отношением, когда формируется личностная депрессивность, являющаяся промежуточным предиктивным фактором риска заболевания). Адекватное применение патогенетических фармакотерапии и психотерапии позволяют улучшить качество и продолжительность ремиссий.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, генетические полиморфизмы, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), лечение, эффективность.*

A. V. Kopytov

FEATURES OF PHARMACOTHERAPY OF ALCOHOL DEPENDENCE BASED ON THE CLINICAL-GENETIC PECULIARITIES OF GABA 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 and psychotherapeutic interventions based on genetic peculiarities of GABAergic system of neurotransmission and the influence of family and social factors. The most suitable genetic polymorphism of GABAergic system that is associated with alcohol dependence in males is genotype GG of GABRA2A gene (rs279826), phenotypic manifestations of which appear in certain family and social conditions (nurturing in families with neglect when depression personality trait is formed which constitutes an intermediate predictive risk factor for the disease). Proper application of pathogenetic-based pharmacotherapy and psychotherapy allows enhancing the quality and duration of remissions.

Key words: alcohol dependence, genetic polymorphisms, gamma aminobutyric acid (GABA), pharmacotherapy, treatment, efficacy.

К настоящему времени исследованиями как человека, так и животных доказана роль глутаматной [10] и других нейромедиаторных систем в отношении предрасположенности к различным патологическим состояниям.

В последние годы значительное внимание в механизмах действия этанола на ЦНС уделяют ГАМК-эргической системе и самой γ -амино-масляной кислоте, являющейся основным тормозным нейромедиатором в головном мозге. Предполагают, что некоторые биохимические и поведенческие эффекты этанола обусловлены повышением активности ГАМК. Функция ГАМК сопряжена с работой мезолимбической дофаминовой системы [1]. ГАМК-рецепторы – это белки, состоящие из пяти субъединиц, каждая из которых имеет несколько изоформ. Рецепторы имеют участки узнавания для ГАМК, барбитуратов и бензодиазепинов, которые воспроизводят многие эффекты этанола. Один из подтипов рецепторов ГАМК (ГАМК A-рецептор) связан с открытием хлорных каналов. В районе 4p13-q11 расположены несколько генов, кодирующих субъединицы ГАМК-рецепторов [1].

Гены для изоформ субъединиц ГАМК-рецепторов, кроме области 4p13-q11 ($\alpha 2$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\gamma 1$), кластеризованы в районах 5q34-q35 ($\alpha 1$, $\alpha 6$, $\beta 2$, $\gamma 2$), 15q11-q13 ($\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 3$) и Xq28 ($\alpha 3$, $\beta 4$, $\epsilon 1$) [456]. Наиболее достоверные и подтверждающиеся совместными COGA-исследованиями данные о связи с алкогольной зависимостью получены для 4-ой хромосомы по генам GABRA2 и GABRG1. Из 69-ти исследованных однонуклеотидных замен (SNP) в районе 4p13-q11 для 21 SNP и 3-х SNP-гаплотипов гена GABRA2 показана ассоциация с АЗ. Ассоциация АЗ с повышенной либо пониженной частотой отдельных полиморфных вариантов гена GABRA2 обнаружена в различных популяциях и установлена связь этого гена с ранним алкоголизмом [1].

γ -Аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) – главный нейромедиатор центрального торможения нервной системы. ГАМК-надконкурентный блокатор глутаматных рецепторов. Помимо этого, ГАМК – ключевой фактор трофики нервной ткани. Нейроны наиболее чувствительные к ишемии обладают повышенным количеством ГАМК-рецепторов [1].

Система ГАМК-эргических рецепторов осуществляет как пресинаптическое (рецепторы типа В), так и постсинаптическое торможение (рецепторы типа А, или ГАМК-барбитурат бензодиазепинрецепторный комплекс). Рецепторы ГАМК типа А широко представлены в лобных и височных долях коры, в структурах лимбической системы и ядрах мозжечка. Рецептор ГАМК типа А состоит из 3-х субъединиц (альфа, бета и гамма). Все три единицы способны связывать ГАМК. Барбитураты взаимодействуют с альфа и бета субъединицами, бензодиазепины – только с гамма субъединицей [4; 6].

Хотя известно, что ГАМК является универсальным тормозным медиатором ЦНС, вопросы обмена, баланса и биодegradации этого вещества изучены крайне незначительно. Проблемы недостаточности и избыточности возбуждающих нейромедиаторов (серотонин, дофамин) описаны довольно подробно и на экспериментальном, и на клиническом, и на фармакологическом уровнях. Факторы (в том числе и молекулярно-генетические) влияющие на обратный процесс описаны довольно мало.

ГАМК регулирует (моделирует) высвобождение глутамата – основного возбуждающего нейромедиатора ЦНС, что создаёт устойчивое равновесие между центральными процессами возбуждения и торможения. Нарушение ГАМК-глутаматного баланса возникает при ишемическом поражении нейронов и апоптозе [8]. При ишемизации и токсическом повреждении нейронов возникает токсический глутамат-кальциевый каскад: избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из окончаний ишемизированных нейронов. При критическом снижении количества цАМФ и содержания АТФ в ишемизированной зоне возникает активация анаэробного гликолиза и повышение содержания лактата и ионов водорода, что способствует возникновению метаболического ацидоза, который опасен селективным некрозом нейронов. Причём возникающий ацидоз носит как внутри-, так и внеклеточный характер. Повышенное внутриклеточное содержание ионов кальция ведёт к нарушению функционирования ионных каналов мембран митохондрий и ЭПР и возникновению оксидантного стресса за счёт синтеза оксидов азота [7].

Нарушения торможения в ГАМК-системе вызывает повышенный оборот серотонина и норадреналина. Формируется гиперреактивный, легковозбудимый тип. Дальше происходит «вымывание норадреналина и серотонина из синапсов», обеднение, абстиненция этих нейромедиаторов и формирование депрессии. Депрессия формируется у гиперактивного типа: в результате личностный конфликт, асоциальное поведение и риск развития биполярно-аффективного расстройства. Неизбежно такой человек будет сознательно или бессознательно стабилизировать своё состояние. Так как большинство населения с предубеждением относится к обращению за психиатрической помощью, поэтому использует наиболее доступное психоактивное вещество (ПАВ) – алкоголь.

Само достижение эффекта алкоголя для таких пациентов может потребовать больших доз, так как малая концентрация не способна вызвать достаточную седацию, а, наоборот, вместо эйфории может появиться агитация и усиление тревоги.

Мишенью для терапии должна являться первопричина формирования зависимых форм поведения – нарушение метаболизма серотонина, норадреналина, а также

□ Оригинальные научные публикации

тормозного нейромедиатора – ГАМК. Адренотропные препараты (бета-блокаторы) устраняют крайне опосредованный физиологический эффект, который может развиваться и за счёт других – не адренергических механизмов (например, секреция кортикотропин-рилизинг фактора [9]).

Помимо этого, ГАМК участвует в процессах трофики нервной ткани мозга: транспорт, утилизация и окисление глюкозы, на энергетический баланс нейронов и устойчивость к кислородному голоданию. ГАМК-эргические рецепторы широко представлены в кровеносных сосудах, особенно в мозге и имеют молекулярно-топографические особенности (тесно соседствуют с рецепторами барбитуратов, бензодиазепинов и этанола).

В свете всего этого можно говорить о недооценённом значении препаратов действующих на ГАМК-систему в профилактике зависимых форм поведения. Эндогенный этанол, как и ГАМК, выполняет роль тормозящего фактора для лимбической системы.

Цель исследования – обосновать эффективные методы терапии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью (АЗ) с учетом клинико-генетических особенностей, ассоциированных с функционированием ГАМК-эргической нейромедиаторной системы (ГНС), для обеспечения устойчивых ремиссий.

Для реализации поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. Провести анализ клинико-патопсихологических, психологических и нейропсихологических данных в группе лиц, страдающих АЗ.

2. Провести анализ биологических (включая генетические) факторов в группе лиц, страдающих АЗ.

3. С учетом полученных данных оценить обоснованное патогенетическое лечение в группах с различными терапевтическими стратегиями: в группе лиц с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОПГ) ГНС и применением индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц с носительством ОПГ ГНС без применения индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц без носительства ОПГ ГНС и применением индивидуальной терапии, влияющей на ГНС; в группе лиц без носительства ОПГ ГНС без применения индивидуальной терапии, влияющей на ГНС.

4. Проанализировать эффективность лечения пациентов в представленных группах сравнения.

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

Дизайн исследования – катамнестическое 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) [5], тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT) [1]. 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 ≥ 20 баллов). Группа контроля (КГ) состояла из 122 лиц мужского пола без алкогольных проблем. 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 ранее прошедших исследование в вышеуказанной НИР 2010–2012 гг., на предмет анализа проводимого лечения, соответствия его патогенетическим механизмам (в основном с учетом генетических особенностей ГНС) и его эффективности (основной критерий – длительность ремиссий).

Проведен катамнестический 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 ОПГ ГНС и применением индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц с носительством ОПГ ГНС без применения индивидуальной патогенетической терапии; в группе лиц без носительства ОПГ ГНС и применением индивидуальной терапии, влияющей на ГНС; в группе лиц без носительства ОПГ ГНС без применения индивидуальной терапии, влияющей на ГНС.

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: «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» [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 γ -амино-масляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826), переносчика серотонина *SLC6A4* (5HTTLPR), фермента катехол-О-метил-транс-феразы *COMT* (rs4680), фермента моноаминоксидазы А *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 [Наследов]. Для расчета генетических моделей риска производили оценку частот генотипов на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (Hardy–Weinberg equilibrium).

Результаты и обсуждение

Данные частотного анализа не установили различий по частоте встречаемости указанных генетических полиморфизмов *DRD2* (TagIA) у 3,3 и 5,6%; *GABRA2A* (rs 279826); *SLC6A4* (5HTTLPR); *SLC6A4* (5HTTLPR); *COMT* (rs4680); *COMT* (rs4680); *SLC6A4* (5HTTLPR); *DAT1* (VNTR); А *MAOA* (LPR); *CYP2E1* (rs 2031920) в ОГ и КГ, что 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 ГНС, а, в частности, генетическим полиморфизмом гена рецептора 2-го типа γ -амино-масляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826).

Произвели оценку личностной депрессивности и склонности к депрессивным реакциям, подавленности, скуке, наличию суицидальных мыслей и попыток в детстве во взаимосвязи с генетическими факторами и наличием ОТН по АЗ. У субъектов ОГ не установлено взаимосвязи наличия ОТН по АЗ со склонностью часто испытывать чувство подавленности в детстве ($\chi^2 = 1,57$; $p = 0,21$), склонность испытывать скуку в детском возрасте ($\chi^2 = 0,01$; $p > 0,05$). ОТН по АЗ у лиц ОГ является относительным фактором риска в отношении склонности к суицидальным попыткам в детстве (OR = 1,99; 95%CI [1,01–3,89]; $p < 0,05$), но не является относительным фактором риска в отношении формирования склонности к депрессивным реакциям в детстве и подростковом возрасте (OR = 2,28; 95%CI [0,85–6,09]; $p > 0,05$).

Сравнительный анализ личностной характеристики депрессивности (по «Пятифакторному опроснику личности») среди субъектов ОГ в зависимости от наличия ОТН по АЗ не показал различий в показателях у лиц с ОТН по АЗ и без нее (соответственно, 49,39 и 50,51 балла, $F = 0,75$; $p > 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась во всех других исследуемых группах.

Не установлено связей депрессивности у субъектов ОГ с носительством различных генотипов генов, включенных в исследование: *DRD2* (Tag I A) ($\chi^2 = 1,6$; $p > 0,05$); *GABRA2A* (rs 279826) ($\chi^2 = 1,27$; $p > 0,05$); *SLC6A4* (5HTTLPR) ($\chi^2 = 0,89$; $p > 0,05$); *COMT* (rs4680) ($\chi^2 = 0,91$; $p > 0,05$); *MAOA* (LPR) ($\chi^2 = 0,73$; $p > 0,05$); *DAT1* (VNTR) ($\chi^2 = 0,14$; $p > 0,05$) и *CYP2E1* (rs 4646903) ($\chi^2 = 0,46$; $p > 0,05$).

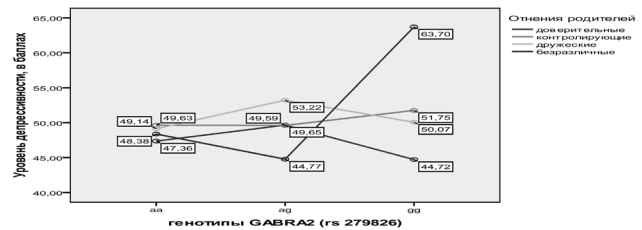


Рисунок. Уровни депрессивности у субъектов ОГ в зависимости от носительства генотипов гена *GABRA2A* (rs 279826) и характера отношений с родителями в детстве

С помощью метода многофакторного дисперсионного анализа у лиц ОГ произвели оценку уровня личностной депрессивности в зависимости от носительства ОПГ и характера отношений с родителями в детстве. Статистически значимые результаты получены лишь в отношении полиморфизма гена *GABRA2A* (rs 279826) и характера отношений с родителями в детстве.

Установлены более высокие значения уровня депрессивности (рисунок) у субъектов ОГ с генотипом GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) при наличии безразличного отношения со стороны родителей в детстве (Сумма квадратов тип III = 1779,9; $F = 2,1$; $p < 0,05$).

С учетом полученных данных произведена оценка эффективности лечения с учетом выявленных патогенетических механизмов формирования клинически значимых факторов, приводящих к риску формирования заболевания. При анализе медицинской документации установлено, что у 23,7% имело место соответствие или частичное соответствие назначенного лечения патогенетическим механизмам (с учетом носительства генотипов GG гена *GABRA2A* (rs 279826) и социальным причинным факторам. У 26% комплексное лечение соответствовало генетическим патогенетическим факторам, т. е. при назначении комплексного лечения фармакотерапия была адекватна этиологическим механизмам заболевания, но без назначения психотерапевтической коррекции. Из них у 7,8% лечение было полностью адаптивным. Длительность ремиссии была достоверно дольше у субъектов, которым было назначено адекватное лечение ($p < 0,05$).

При сравнении длительности ремиссий у субъектов с адекватным и несоответствующим патогенетическим лечением установлены достоверные отличия в показателях. У лиц, которые получали патогенетически обоснованное лечение, длительность ремиссии составляла $9,8 \pm 0,6$ месяца, по сравнению со второй подгруппой, где период воздержания составлял $1,2 \pm 0,2$ месяца ($p < 0,05$).

Изучена длительность ремиссии в 4 группах пациентов: с носительством ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве при применении индивидуальной патогенетической терапии; с носительством ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве без применения индивидуальной патогенетической терапии; без носительства ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве с применением индивидуальной терапии, влияющей на ГНС и социальные факторы; без носительства ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и на-

□ Оригинальные научные публикации

личием безразличного отношения со стороны родителей в детстве без применения индивидуальной терапии, влияющей на ГНС и социальные факторы.

Всего обследовано 134 человека. При наличии ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве при применении индивидуальной патогенетической терапии назначение препаратов, влияющих на рецепторы *GABRA2A* (топирил, топиромат) длительность ремиссии составляла $13,8 \pm 0,3$ месяцев. В группе лиц с носительством ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве без применения индивидуальной патогенетической терапии средний срок ремиссии составлял $1,5 \pm 0,1$ месяца. В группе лиц без носительства ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве с применением индивидуальной терапии, влияющей на ГНС и социальные факторы длительность составила $6,2 \pm 0,3$ месяца. В группе лиц без носительства ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличием безразличного отношения со стороны родителей в детстве без применения индивидуальной терапии, влияющей на ГНС и социальные факторы длительность ремиссии составила $3,2 \pm 0,2$ месяца.

Таким образом, стабилизация ремиссий и профилактика рецидивов заболевания являются одними из ведущих направлений лечения АЗ. 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.

Проведенное исследование показало, что обеспечение эффективной ремиссии возможно лишь с учетом при проведении лечебных мероприятий ряда факторов: индивидуальные личностные особенности пациента, клинические особенности заболевания, патогенетические механизмы формирования заболевания и их влияние на выбор эффективных методов лечения.

Целесообразно дальнейшее детальное изучение длительности ремиссии заболевания в зависимости от применяемого метода лечения и клинических особенностей заболевания, а также факторов, приводящих к рецидиву заболевания, что позволит выявить наиболее эффективные методы лечения пациентов с АЗ.

Таким образом, у лиц мужского пола Республики Беларусь, страдающих алкогольной зависимостью:

– носительство генотипа GG гена *GABRA2A* (rs 279826) не ассоциировано риском формирования алкогольной зависимости и ее клинических феноменов без вовлечения влияния социальных факторов;

– при носительстве генотипа GG гена *GABRA2A* (rs 279826) воспитывающихся в условиях с безразличным отношением со стороны родителей наблюдается более высокий уровень личностной депрессивности, оказывающей влияние на формирование и клинику заболевания;

– отягощенная наследственность по алкогольной зависимости является относительным фактором риска в отношении склонности к суицидальным попыткам в детстве;

– применение патогенетической фармакотерапии, влияющей на ГАМК-эргические рецепторы (топирил, топиромат) в сочетании с психотерапией, при ОПГ генотипа GG ОПГ *GABRA2A* (rs 279826) и наличии безразличного отношения со стороны родителей в детстве обеспечивает достоверно более длительные ремиссии по сравнению с другими группами сравнения, где патогенетические механизмы не учитывались или учитывались не в полном объеме;

– применение адекватной патогенетической терапии с учетом клинико-биологических (генетических) и личностно-психологических особенностей позволяет обеспечить более эффективные результаты лечения в виде увеличения продолжительности ремиссий у данного контингента.

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. Наследов, А. Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Д. Наследов – СПб.: Питер, 2007. – 416 с.
4. Раевский, К. С. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты / К. С. Раевский, В. П. Георгиев. – М., 1986. – 240 с.
5. 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>.
6. Сергеев, П. В. Рецепторы / П. В. Сергеев, Н. Д. Шимановский, В. И. Петров. – М.; Волгоград, 1999. – 640 с.
7. Lascola, C. D., Kraig R. P. Astrocyte reaction in global ischemic brain injury, in: Primer on Cerebrovascular Diseases (Welsh M., Caplan L, Siesjo B., Weir B., Reis D. J. eds.). San Diego, CA, Academic 1997; 114–117.
8. Obrenovitch, T. P., Zilkha E. Changes in extracellular glutamate concentration associated with propagating cortical spreading depression. In: Experimental headache models in animal and man (Olesen J., Moskowitz M. A. eds.). New York, Raven 1995; 113–117.
9. Ring, R. H. The Central Vasopressinergic System: Examining the Opportunities for Psychiatric Drug Development // Current Pharmaceutical Design. – 2005. -Т. 11. – С. 205–225.
10. Schumann, G. Candidate genes for alcohol dependence: animal studies / G. Schumann, R. Spanagel, K. Mann // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2003. – Vol. 27. – P. 880–888.

Поступила 15.09.2015 г.