

Бобоходжиев А.Ш.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Чотчаев Р.Х.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Шипилов И.С.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ

АЛКОГОЛЯ

***Аннотация:** Варианты генов, кодирующие несколько ферментов, метаболизирующих алкоголь, алкогольдегидрогеназу (алкДГ) и альдегиддегидрогеназу (альдДГ), являются одними из крупнейших генетических ассоциаций с риском алкогольной зависимости. Такие аллели как, ADH1B*2, ADH1B*3, ADH1C*1, и ALDH2*2 — были связаны с более низкими показателями алкогольной зависимости. Более того, было обнаружено, что другие факторы влияют на степень, в которой эти аллели влияют на пристрастие человека к алкоголю, включая стадию развития, индивидуальные характеристики, а также факторы окружающей среды.*

Ключевые слова: Алкогольная зависимость, расстройство, связанное с употреблением алкоголя (РУА), метаболизм алкоголя, ферменты, метаболизирующие алкоголь, генетические факторы, факторы окружающей среды

Abstract: Gene variants encoding several alcohol-metabolizing enzymes, alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH), are among the largest genetic associations with the risk of alcohol dependence. Alleles such as ADH1B * 2, ADH1B*3, ADH1C*1, and ALDH2*2 were associated with lower rates of alcohol dependence. Moreover, other factors have been found to influence the extent to which these alleles influence a person's addiction to alcohol, including developmental stage, individual characteristics, and environmental factors.

Key words: Alcohol dependence, alcohol use disorder (AUD), alcohol metabolism, alcohol-metabolizing enzymes, genetic factors, environmental factors.

Эпидемиологические исследования показали, что характер употребления алкоголя и распространенность неблагоприятных последствий, связанных с алкоголем, включая расстройства, связанные с употреблением алкоголя (РУА), существенно различаются среди расовых / этнических групп. Например, анализ, сравнивающий модели употребления алкоголя и их последствия среди белых, чернокожих, азиатов и латиноамериканцев, показал следующее: у белых самый высокий риск, а у азиатов самый низкий риск РУА среди этих этнических групп; у латиноамериканцев более высокие показатели, а у азиатов более низкие показатели употребления алкоголя, чем у белых; и латиноамериканцы и чернокожие чаще сталкиваются с проблемами со здоровьем и социальными проблемами из-за употребления алкоголя, чем белые и азиаты [12]. Другие исследования выявили различия в подгруппах внутри расовых / этнических групп в отношении проблем, связанных с алкоголем; например, лица корейского происхождения имеют более высокие показатели РУА, чем лица китайского происхождения.

Эти различия между расовыми / этническими / родовыми группами являются результатом различных биологических, генетических и экологических влияний, некоторые из которых связаны с метаболизмом алкоголя и рассматриваются в этой статье. Гены, кодирующие несколько вариантов ферментов, метаболизирующих алкоголь, являются одними из самых крупных генетических ассоциаций с риском алкогольной зависимости. В этой статье кратко рассматривается, как алкоголь метаболизируется в организме, и описываются этнические различия в некоторых генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме алкоголя, а также механизм, с помощью которого, как считается, эти гены вызывают различия в показателях алкогольной зависимости. В статье также кратко изложено то, что известно о потенциальных индивидуальных влияниях и влияниях окружающей среды, которые могут смягчить воздействие этих вариантов генов.

Ключевыми ферментами, участвующими в метаболизме алкоголя в печени, являются алкогольдегидрогеназа (алкДГ) и альдегиддегидрогеназа (альдДГ). алкДГ опосредует (т.е. катализирует) окисление алкогольного напитка (этанола) в ацетальдегид. Затем ацетальдегид дополнительно метаболизируется альдДГ в ацетат. Эти две реакции должны быть должным образом скоординированы в организме, поскольку накопление ацетальдегида может привести к усиленным реакциям, а также к неприятным реакциям, таким как приливы, тошнота, рвота, гипотензия и / или учащенное сердцебиение (т.е. тахикардия). Существуют различные формы нескольких ферментов алкДГ и альдДГ, которые кодируются генами индивидуума. Эти варианты (т.е. аллели) продуцируют ферменты с различными свойствами, что приводит к потенциальным различиям в скоростях метаболизма алкоголя или ацетальдегида. В результате эти варианты также могут влиять на реакцию человека на алкоголь, поведение при употреблении алкоголя и, как следствие, на риск развития РУА. Люди, обладающие определенными аллелями алкДГ

или альдДГ, имеют значительно более низкие показатели алкогольной зависимости. В следующих разделах рассматриваются четыре наиболее изученных варианта алкДГ и альдДГ—ADH1B*2 (rs1229984), ADH1B*3 (rs2066702), ADH1C*1 (rs698), и ALDH2*2 (rs671) — и их ассоциации с различными факторами или фенотипами, связанными с алкоголем.

На сегодняшний день семь различных генов альдДГ—ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH6, и ADH7—были идентифицированы сгруппированными вместе на длинном плече хромосомы 4q. Из них наиболее ADH1A, ADH1B, и ADH1C гены кодируют большинство ферментов алкДГ, которые метаболизируют алкоголь в печени. Несколько исследований общегеномной ассоциации алкогольной зависимости выявили значительные результаты в области хромосомы 4q, которая включает кластер генов алкДГ, во множестве этнически разнообразных образцов. Ген алкДГ с наибольшим размером эффекта при алкогольной зависимости - это ADH1B. Европейцы с одним ADH1B*2 аллели имели примерно в два раза меньшую вероятность (отношение шансов [OR] = 0,47) быть зависимыми от алкоголя, чем люди без этого генетического варианта. (ADH1B*1/*1 генотип). В большом метаанализе азиатских, европейских, африканских, испаноязычных и коренных американцев люди с ADH1B*2 аллели в целом были примерно в два раза менее склонны к алкогольной зависимости, чем те, у кого не было этого генетического варианта (ИЛИ = 0.49). Защитная ассоциация также выше у лиц с двумя ADH1B*2 аллели. Когда был проведен анализ подгрупп, ассоциации были больше в азиатских популяциях. Вероятно, это является результатом комбинированного воздействия ADH1B*2 и ALDH2*2 аллели, как подробно описано ниже).

Некоторые исследования показали, что ADH1C*1 и ADH1B*2 находятся в неравновесии связей, предполагая, что ассоциации ADH1C*1 с алкогольной зависимостью может быть связана корреляция с ADH1B*2 [14]. Большой метаанализ образцов из Азии, Европы, Африки и коренных американцев

показал, что люди с ADH1C*1 аллели в целом были примерно на треть более склонны к алкогольной зависимости, чем у людей без этого генетического варианта (OR = 0,66), а также продемонстрировали большой эффект (OR = 0,48) в азиатских популяциях. Кроме того, анализ неравновесия связей выявил ADH1C ген в блоке гаплотипа, отличном от ADH1B ген, предполагающий, что ассоциации могут быть независимыми друг от друга, даже если два гена находятся близко друг к другу.

Предлагаемый механизм, с помощью которого эти аллели ADH приводят к снижению показателей алкогольной зависимости, связан с различиями в характеристиках ферментов, которые они в конечном счете кодируют. В ADH1B*2 и ADH1B*3 считается, что аллели кодируют ферменты, которые окисляют этанол с повышенной скоростью по сравнению с ферментами, кодируемыми более распространенными ADH1B*1 аллель, приводящая к более быстрому образованию ацетальдегида. Поскольку это повышенное производство может привести к накоплению ацетальдегида и потенциально более интенсивным и / или неприятным реакциям на алкоголь (например, реакции прилива крови), люди, несущие эти аллели, могут с меньшей вероятностью употреблять алкоголь, особенно в высоких дозах, и, соответственно, у них также может быть меньше шансов на развитие РУА. Аналогичным образом, ADH1C*1 считается, что аллель кодирует фермент, который ускоряет скорость превращения алкоголя в ацетальдегид по сравнению с ADH1C*2 аллель и, следовательно, может привести к накоплению ацетальдегида после употребления алкоголя, тем самым способствуя снижению потребления алкоголя и, в конечном счете, защите от РУА.

Выводы, оценивающие этот предлагаемый механизм действия, заключаются в том, что ADH1B и ADH1C вариации снижают риск алкогольной зависимости за счет повышенного уровня ацетальдегида, повышенной реакции на алкоголь и снижения потребления алкоголя — были

непоследовательными. ADH1B*2, ADH1B*3, и ADH1C*1 не были связаны с повышением содержания ацетальдегида, хотя ацетальдегид трудно измерить в низких концентрациях, ожидаемых от этих аллелей. Многие, но не все исследования показали, что ADH1B*2 связан с повышенной чувствительностью к алкоголю (т.е. повышенным приливом крови и сопутствующими симптомами). В ADH1B*3 аллель был связан с более быстрой скоростью выведения алкоголя и более интенсивной реакцией на алкоголь у лиц африканского происхождения.

Ацетальдегид, образующийся в результате АДН-опосредованного окисления этанола, дополнительно окисляется двумя основными ферментами ALDH — ALDH1 и ALDH2, кодируемыми разными генами. Что касается ALDH, то ALDH*2 аллель показал наибольшую связь с алкогольной зависимостью. Метаанализ исследований азиатских выборок указал, что наличие одного ALDH2*2 аллель был связан с четырех-пятикратным снижением алкогольной зависимости (OR = 0,22) и наличием двух ALDH2*2 аллели были связаны с восьмикратным-девятикратным снижением алкогольной зависимости (OR = 0,12). В этом мета-анализе также изучалось влияние ALDH2*2 и ADH1B*2 аллели в сочетании с риском развития алкогольной зависимости в ALDH2*1/*1 физические лица (т.е., ALDH2*1 гомозиготы), один ADH1B*2 аллель был связан примерно с одной четвертой (OR = 0,26) и двумя ADH1B*2 аллели были связаны примерно с одной пятой (OR = 0,20) риска алкогольной зависимости по сравнению с лицами без ADH1B*2 аллели. В ALDH2*1/*2 физические лица (люди, которые носят один ALDH2*2 аллель и один ALDH2*1 аллель; т.е. гетерозиготные), один ADH1B*2 аллель был связан примерно с одной шестой (OR = 0,17) и двумя ADH1B*2 аллели были связаны примерно с одной одиннадцатой (OR = 0,09) риском алкогольной зависимости по сравнению с лицами без ADH1B*2 аллели. Эти результаты свидетельствуют как о ALDH2 и ADH1B каждый из них оказывает уникальное защитное действие на алкогольную зависимость, и

уровень защиты может быть даже сильнее в сочетании, чем по отдельности (т.е. Существует взаимодействие ген × ген).

Аналогичный механизм действия был предложен для того, как ALDH2*2 приводит к снижению уровня алкогольной зависимости. В соответствии с этой моделью, ALDH2*2 кодирует дефицитную белковую субъединицу, которая обладает низкой активностью или вообще не проявляет ее. В результате ацетальдегид, образующийся в результате действия алкДГ, не может быть легко усвоен и накапливается в организме. В соответствии с этим предположением, исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что по сравнению с ферментативной активностью, генерируемой в клетках или организмах, гомозиготных по ALDH2*1 (т.е., ALDH2*1/*1 генотип), гетерозиготные демонстрируют только от 12 до 20 процентов активности фермента и повышенный уровень ацетальдегида, а гомозиготные по ALDH2*2 не проявляют ферментативной активности и даже повышают уровень ацетальдегида. Следовательно, люди, гомозиготные по ALDH2*2 наблюдают накопление ацетальдегида даже после употребления небольшого количества алкоголя. В результате эти люди редко употребляют большое количество алкоголя, и существует очень мало документированных случаев, когда люди с этим генотипом страдали алкогольной зависимостью.

Из-за накопления ацетальдегида люди, несущие ALDH2*2 считается, что аллели испытывают повышенную реакцию на алкоголь. Это было подтверждено в исследованиях самоотчета и борьбы с алкоголем. Таким образом, в исследованиях самоотчета ALDH2*2 это было связано с показателями чувствительности к алкоголю, такими как вызванные алкоголем приливы и другие симптомы (например, тошнота, головные боли и учащенное сердцебиение). Аналогичным образом, многочисленные исследования, связанные с алкоголем, показали, что люди, гетерозиготные по ALDH2*2 испытывать приливы, а также изменения частоты пульса, уровня гормонов, психомоторных показателей и нейрофизиологической реактивности по

сравнению с людьми, гомозиготными по ALDH2*1 у которых была одинаковая концентрация алкоголя в крови. Люди, гомозиготные по ALDH2*2 испытывают еще более интенсивные субъективные и объективные реакции на алкоголь.

В результате этой повышенной чувствительности к алкоголю люди с ALDH2*2 аллель может иметь более низкие положительные и более высокие отрицательные ожидания относительно воздействия алкоголя. Считается, что ожидание употребления алкоголя является посредником между биологическими факторами, которые определяют физиологические последствия употребления алкоголя, и фактическим употреблением алкоголя человеком. Таким образом, люди, которые очень чувствительны к неприятным последствиям алкоголя, потому что они несут ALDH2*2 аллели могут быть менее склонны к употреблению алкоголя, потому что они не ожидают, что алкоголь будет оказывать приятное, усиливающее действие, а вместо этого могут ожидать, что он будет оказывать неприятное, вызывающее отвращение действие. Несколько исследований, изучающих связь между ALDH2*2 и ожидания от алкоголя подтверждают эту гипотезу. Два исследования обнаружили, что ALDH2*2 был связан со снижением положительных ожиданий, но не был связан с отрицательными ожиданиями. В другом анализе люди с ALDH2*2 аллели сообщали о более высоких негативных ожиданиях и считали, что алкоголь оказывает большее физиологическое воздействие, чем люди без аллеля.

Повышенная чувствительность к алкоголю и, как следствие, измененное ожидание употребления алкоголя, вероятно, приведут к снижению уровня употребления алкоголя и пьянства. Таким образом, несколько исследований показали, что люди с одним ALDH2*2 аллель показал меньшее количество и частоту употребления алкоголя и меньше пил, чем люди без этого аллеля; наличие двух ALDH2*2 аллели усиливали эти эффекты. Сокращение потребления, в свою очередь, приводит к меньшему количеству

неблагоприятных последствий, связанных с алкоголем, о чем свидетельствуют более низкие оценки в анкетах, измеряющих опасное употребление алкоголя и проблемы, связанные с алкоголем. Аналогичным образом, похмелье и провалы в памяти как последствия пьянства также обратно пропорционально связаны с ALDH2*2. Лонгитюдное исследование показало, что ALDH2*2 изменяет связь между потреблением алкоголя и проблемами с течением времени, с ALDH2*2 групповые различия в проблемах, связанных с алкоголем, полностью объясняются различиями в частоте пьянства [17].

Аналогично результатам метаанализа, показывающим, что ALDH2 и ADH1B гены могут оказывать интерактивное влияние на алкогольную зависимость, некоторые данные самоотчета и проблемы с алкоголем у азиатов свидетельствуют о том, что последствия ADH1B*2 может быть сильнее у лиц с ALDH2*1/*2 генотип. Например, в одном исследовании азиатов, которые несли ADH1B*2 аллель, о повышенной чувствительности к алкоголю сообщалось только в том случае, если они также несли ALDH2*2 аллель, в то время как люди, несущие ADH1B*2 в сочетании только с ALDH2*1 аллели. Аналогичным образом, исследование, посвященное проблеме употребления алкоголя, выявило повышенную реакцию на алкоголь только у людей с ADH1B*2 которые также были гетерозиготны по ALDH2*2. Эти результаты свидетельствуют о том, что влияние ADH1B*2 может ощущаться сильнее у азиатов, у которых уже есть некоторая повышенная чувствительность к алкоголю из-за его употребления. ALDH2*2 аллель, но для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования.

В ADH1B*2 аллель встречается у 80 или более процентов жителей Северо-Восточной Азии (то есть китайцев, японцев и корейцев) и около 50 процентов русских и евреев, но только у 10 или менее процентов европеоидов европейского происхождения. Однако в пределах большой азиатской этнической группы наблюдаются различия в распространенности ADH1B*2 аллель существует среди субпопуляций.

В ADH1B*3 аллель встречается преимущественно у людей африканского происхождения (около 30 процентов) и с гораздо меньшей распространенностью у некоторых коренных американцев (например, индейцев Миссии), вероятно, из-за примес. Этот аллель редко встречается у азиатов и белых.

В ADH1C*1 аллель существенно различается в разных популяциях. Он широко распространен в азиатских и африканских группах (80 и более процентов) и ниже у европеоидов европейского происхождения (около 50 процентов).

ALDH2*2 встречается почти исключительно в популяциях северо-восточной Азии, хотя и с разной распространенностью среди разных этнических групп Азии. Например, среди ханьцев в целом примерно треть людей обладают по крайней мере одним ALDH2*2 аллель, причем различные исследования определяли распространенность в диапазоне от 20 до 47 процентов участников. В отличие от, ALDH2*2 гораздо реже встречается среди китайских и тайваньских аборигенов. Исследования японцев выявили показатели распространенности от 41 до 52 процентов для ALDH2*2 аллель, в то время как анализ корейцев выявил ALDH2*2 распространенность от 29 до 37 процентов. У других азиатских этнических групп (например, тайцев) ALDH2*2 аллель встречается гораздо реже и встречается только у 10 или менее процентов особей. Во всех случаях лишь небольшая часть особей была гомозиготной по этому аллелю (около 5 процентов); большинство были гетерозиготными.

Модераторы последствий:

- Стадия развития;
- Индивидуальные характеристики, такие как этническая принадлежность, антисоциальное поведение и неконтролируемое поведение; и
- Факторы окружающей среды, такие как культура, религия, семейное окружение и детские невзгоды.

Величина ALDH2*2 было показано, что влияние на фенотипы употребления алкоголя меняется с течением развития. В частности, ассоциации ALDH2*2 меры, связанные с алкоголем, усиливаются в подростковом и юношеском возрасте по мере увеличения употребления алкоголя. Эти результаты согласуются с исследованиями близнецов и исследованиями других генов-кандидатов, в которых генетическое влияние на фенотипы алкоголя увеличивается с возрастом.

Кроме того, хотя ALDH2*2 защищает от развития алкогольной зависимости, защита не полная. При наличии алкогольной зависимости или при более низких уровнях употребления алкоголя лица с ALDH2*2 аллели более уязвимы к патологиям, связанным с алкоголем, особенно к раку головы и шеи, а также к заболеваниям печени, панкреатиту и болезни Альцгеймера, что согласуется с ролью ацетальдегида в патогенезе повреждения органов. Таким образом, влияние ALDH2*2 кажется, меняется в процессе употребления алкоголя; то есть, ALDH2*2 является защитным на одной стадии употребления алкоголя (т.е. При переходе к пьянству), но становится фактором риска на другой стадии (т.е. При переходе к медицинским проблемам, связанным с алкоголем). Необходимы проспективные исследования, чтобы определить, как генные эффекты могут меняться в течение жизни.

В исследовании, в котором сравнивались американцы корейского происхождения и американцы китайского происхождения, изучалось, существуют ли различия в распространенности ALDH2*2 аллель опосредовал этнические различия в РУА и был ли эффект ALDH2*2 модерировался по этническому признаку. Эти анализы показали, что ALDH2*2 был важным посредником в защите от алкогольной зависимости в различных этнических группах. Однако никакого существенного взаимодействия между ALDH2*2 и этническая принадлежность. Другое исследование, напротив, обнаружило взаимодействие между ALDH2*2, этническая принадлежность (например,

корейский против Китайский), и алкогольная зависимость. Китайский с ALDH2*2 аллель были примерно на четверть более склонны к алкогольной зависимости, чем те, у кого не было аллеля, тогда как среди корейцев те, у кого ALDH2*2 были в два раза реже подвержены алкогольной зависимости. Это открытие говорит о том, что ALDH2*2 может оказывать более сильное защитное действие на китайцев, чем на корейцев. Однако необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения этого вопроса, чтобы окончательно определить взаимосвязь между ALDH2*2 и этническая принадлежность, а также другие факторы, которые могут лежать в основе этнических различий.

Антисоциальное поведение и расстройства поведения (РП) постоянно идентифицировались как факторы риска употребления алкоголя и РУА. У обоих полов симптомы антисоциального поведения и БК предшествуют проблемам, связанным с алкоголем. Во всех изученных популяциях распространенность этих состояний значительно выше среди мужчин, чем среди женщин. Этнические различия были продемонстрированы, в частности, среди азиатского населения. Например, показатели ASPD были значительно выше среди южнокорейцев (1,6 процента), чем среди тайваньцев (от 0,1 до 0,2 процента). Аналогичным образом, распространенность БК была выше среди корейско-американских студентов колледжа (29 процентов мужчин и 2 процента женщин), чем среди китайско-американских студентов колледжа (9 процентов мужчин и 2 процента женщин).

В нескольких исследованиях был проведен анализ того, могут ли различия в распространенности защитных аллелей ферментов, метаболизирующих алкоголь, и ASPD/РП объяснять различия в распространенности РУА в разных популяциях. Исследование, оценивающее взаимосвязь между ALDH2*2, РП и алкогольная зависимость у американцев корейского происхождения и американцев китайского происхождения обнаружили, что, хотя РП был значительным медиатором алкогольной

зависимости, между РП и ALDH2*2. Другими словами, оба ALDH2*2 и РП влияли на риск алкогольной зависимости, но эти эффекты были независимы друг от друга. Другие исследования, однако, показали, что ASPD может взаимодействовать с ALDH2*2 влиять на алкогольную зависимость. Исследование, сравнивающее ALDH2 и ADH1B аллельный статус у тайваньцев с и без АСПД и / или алкогольной зависимости показал, что ALDH2*2 показал меньшую связь с алкогольной зависимостью у людей с ASPD по сравнению с людьми без ASPD. ADH1B*2 также больше не было выявлено никакой связи с алкогольной зависимостью у асоциальных алкоголиков. Другое исследование показало, что распространенность АСПД была выше у алкоголиков с ALDH2*2 аллель, чем у алкоголиков без этого аллеля. Эти результаты свидетельствуют о том, что защитные эффекты ALDH2*2 может быть менее сильным у людей с более асоциальным поведением.

Культурные влияния, такие как общественные убеждения относительно употребления алкоголя, которые формируются традициями, религиозными убеждениями и другими философиями, широко признанными в обществе, также формируют поведение при употреблении алкоголя. Например, как китайская, так и корейская культуры находятся под влиянием конфуцианской философии, которая подчеркивает умеренное употребление алкоголя. Кроме того, однако, в корейской культуре также важно, особенно для мужчин, общаться и много пить, что может привести к большему принятию пьянства и алкогольных проблем. Такие культурные различия могут способствовать наблюдаемой более высокой распространенности РУА у людей южнокорейского происхождения по сравнению с лицами китайского или тайваньского происхождения. Однако, как упоминалось ранее, различия в распространенности ALDH2*2 и ADH1B*2 различия между различными азиатскими этническими группами также могут объяснять, по крайней мере, часть различий в распространенности РУА.

Дальнейшую поддержку взаимосвязи между культурой и поведением в отношении употребления алкоголя дают наблюдения о том, что изменения в культурных влияниях с течением времени также могут сопровождаться изменениями в поведении в отношении употребления алкоголя. Такие изменения, которые наблюдались в нескольких азиатских странах, также могут умерить влияние биологических защитных факторов, таких как ALDH2*2. Например, японское исследование показало, что в период с 1979 по 1992 год, когда употребление алкоголя стало более приемлемым в культурном плане и социальное давление на употребление алкоголя возросло, доля японских пациентов, получавших лечение от алкогольной зависимости и имевших ALDH2*2 аллель увеличилась с 2,5% до 13%, что указывает на то, что защитные эффекты ALDH2*2 отказались. Точно так же растущая аккультурация американцев азиатского происхождения к американской культуре привела к более интенсивному употреблению алкоголя и пьянству. Однако степень этого эффекта зависела от этнической принадлежности. Таким образом, более высокий уровень аккультурации в Соединенных Штатах может увеличить риск употребления алкоголя среди людей китайского происхождения, но не среди лиц корейского происхождения.

Более высокие уровни религиозного поведения (например, приверженность, принадлежность и посещение служб, в первую очередь христианских религий) были связаны с меньшим употреблением алкоголя и связанными с этими проблемами в Соединенных Штатах. Аналогичные анализы были проведены с азиатскими и азиатско-американскими популяциями, с различными результатами в зависимости от изучаемой популяции. Таким образом, в то время как религиозная принадлежность и причастность, особенно к протестантским конфессиям, были связаны с более низким уровнем употребления алкоголя среди американцев корейского происхождения, результаты оказались противоречивыми для американцев китайского происхождения. В другом исследовании религиозная

принадлежность, измеряемая посещаемостью богослужений, была связана с более низкими показателями пьянства у корейцев независимо от их вероисповедания; однако среди китайцев такая связь была обнаружена только среди тех, кто связан с западными религиями.

Потому что двойные исследования выявили взаимосвязь религиозности с поведением, связанным с употреблением алкоголя, между генами и средой, исследователи также исследовали потенциальные взаимодействия с ALDH2*2 Статус. Эти анализы показали, что религиозность сдерживала ассоциацию ALDH2*2 с запоем. В частности, посещение религиозных служб было связано с пьянством только у людей, гомозиготных по ALDH2*1, но не в тех, у кого есть хотя бы один ALDH2*2 аллель, предполагающий, что защитный эффект ALDH2*2 может быть менее сильным у людей с более высоким уровнем религиозности.

Исследования усыновления могут быть особенно информативными для отделения генетических влияний от влияний социальной среды. В частности, исследования усыновленных могут помочь определить, могут ли последствия быть обусловлены генетическими факторами или моделированием поведения в приемной семье. Исследование усыновленных подростков и молодых людей азиатского происхождения показало, что эффект ALDH2*2 было смягчено влиянием окружающей среды, вызванным употреблением алкоголя родителями и злоупотреблением им, а также употреблением алкоголя братьями и сестрами. В частности, высокое употребление и злоупотребление алкоголем родителями снижало защитный эффект ALDH2*2 на фенотипы алкоголя, в то время как низкое употребление алкоголя родителями и злоупотребление им усиливали эффект аллеля. Аналогичным образом, употребление алкоголя братьями и сестрами также, по-видимому, смягчало эффект ALDH2*2 о поведении приемного ребенка в состоянии алкогольного опьянения.

Многие, но не все исследования показали, что воздействие неблагоприятных событий в детстве, таких как сексуальное, эмоциональное и физическое насилие, является фактором риска развития РУА во взрослом возрасте. В выборке взрослых израильтян с относительно высокой распространенностью ADH1B*2 аллель (47 процентов либо гетерозиготных, либо гомозиготных), история детских невзгод смягчала влияние ADH1B*2 о фенотипах, связанных с алкоголем. Был более сильный эффект от ADH1B*2 о тяжести РУА и максимальном количестве выпиваемых напитков в день у людей, у которых в анамнезе были детские невзгоды, по сравнению с теми, у кого их не было. Таким образом, ADH1B*2 по-видимому, оказывает более сильное влияние на людей, чей риск употребления алкоголя повышен из-за их детских невзгод, хотя для подтверждения этого вывода необходимы продольные исследования.

Вариации в метаболизирующих алкоголь ферментах ADH и ALDH и кодирующих их генах связаны с поведением, связанным с алкоголем, и риском РУА. В частности, ADH1B*2, ADH1B*3, ADH1C*1, и ALDH2*2 аллели показали защитные ассоциации с алкогольной зависимостью. В ADH1B*2, ADH1C*1, и ALDH2*2 аллели имеют высокую распространенность в азиатских популяциях и ADH1B*3 и ADH1C*1 аллели в африканских популяциях, что может способствовать различиям в распространенности РУА, наблюдаемым среди более крупных расовых групп (например, белых, чернокожих и азиатов). Более того, распространенность этих аллелей варьируется среди различных азиатских субпопуляций и может, по крайней мере частично, объяснять различные показатели РУА среди этих популяций.

Однако также ясно, что только эти аллели не могут объяснить все различия в распространенности РУА между расовыми и этническими группами; индивидуальные факторы и факторы окружающей среды также играют определенную роль. В исследованиях азиатских популяций некоторые из этих факторов демонстрируют аддитивные эффекты к тем, которые

оказывают ADH1B*2 и ALDH2*2. Однако в других случаях эти дополнительные факторы взаимодействуют с этими аллелями и смягчают их воздействие. Кроме того, по-видимому, существует эффект замедления ген-ген между ADH1B*2 и ALDH2*2, таким образом, что среди лиц азиатского происхождения последствия ADH1B*2 может быть больше у тех, кто также носит ALDH2*2. Дальнейшее изучение взаимодействий между различными генетическими, индивидуальными и экологическими факторами, влияющими на поведение при употреблении алкоголя и, следовательно, на риск РУА, необходимо для полного понимания того, как формируется поведение при употреблении алкоголя на разных этапах развития, какие индивидуальные характеристики подвергают людей риску проблем, связанных с алкоголем, или РУА, когда и где люди наиболее или менее подвержены риску употребления алкоголя. риск, а также то, как профилактические меры и вмешательства могут снизить риск.

Использованные источники:

1. Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Molecular Psychiatry*. 2012;17(4):445–450.
2. Bond MH, Hwang K-K. The social psychology of Chinese people. In: Bond MH, editor. *The Psychology of Chinese People*. Hong Kong: Oxford University Press; 1986. pp. 213–266.
3. Borrás E, Coutelle C, Rosell A, et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in Europeans: The ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. *Hepatology*. 2000;31(4):984–989.
4. Bosron WF, Li T-K. Genetic polymorphism of human alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*. 1986;6(3):502–510.

5. Bosron WF, Magnes LJ, Li T-K. Human liver alcohol dehydrogenase: ADH ^{Indianapolis} results from genetic polymorphism at the ADH2 gene locus. *Biochemical Genetics*. 1983;21(7–8):735–744.
6. Brennan P, Lewis S, Hashibe M, et al. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: A HuGE review. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159(1):1–16.
7. Brooks PJ, Enoch M-A, Goldman D, et al. The alcohol flushing response: An unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Medicine*. 2009;6(3):e50.
8. Chartier K, Caetano R. Ethnicity and health disparities in alcohol research. *Alcohol Research & Health*. 2010;33(1–2):152–160.
9. Chen C-C, Lu R-B, Chen Y-C, et al. Interaction between the functional polymorphisms of the alcohol- metabolism genes in protection against alcoholism. *American Journal of Human Genetics*. 1999a;65(3):795–807.
10. Chen Y-C, Lu R-B, Peng GS, et al. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcohol patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999b;23(12):1853–1860.
11. Cheng TK. *The World of the Chinese: The Struggle for Human Unity*. Hong Kong: Chinese University Press; 1980.
12. Chi I, Kitano HH, Lubben JE. Male Chinese drinking behavior in Los Angeles. *Journal of Studies on Alcohol*. 1988;49(1):21–25.
13. Chi I, Lubben JE, Kitano HH. Differences in drinking behavior among three Asian-American groups. *Journal of Studies on Alcohol*. 1989;50(1):15–23.
14. Cho YI, Faulkner WR. Conceptions of alcoholism among Koreans and Americans. *International Journal of the Addictions*. 1993;28(8):681–694.
15. Cochran JK, Beeghley L, Bock EW. Religiosity and alcohol behavior: An exploration of reference group theory. *Sociological Forum*. 1988;3:257–277.

16. Cook TA, Luczak SE, Shea SH, et al. Associations of ALDH2 and ADH1B genotypes with response to alcohol in Asian Americans. *Journal of Studies on Alcohol*. 2005;66(2):196–204.
17. Dick DM, Bierut L, Hinrichs A, et al. The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behavior Genetics*. 2006;36(4):577–590.
18. Disney ER, Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. Effects of ADHD, conduct disorder and gender on substance use and abuse in adolescence. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(10):1515–1521.