

УДК 616.89  
ББК 51.145.021  
М.99

**О.В. Мячина,**

*к.м.н., ассистент кафедры биологии с экологией  
Воронежской государственной медицинской академии  
им. Н.Н. Бурденко*

**А.А. Зуйкова,**

*д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной  
практики (семейной медицины) Воронежской  
государственной медицинской академии  
им. Н.Н. Бурденко*

**А.Н. Пашков,**

*д.б.н., профессор., зав. кафедрой биологии с экологией  
Воронежской государственной медицинской академии  
им. Н.Н. Бурденко*

**С.Н. Попов,**

*зам. главного врача по лечебной работе  
ГУЗ «Воронежский областной психоневрологический  
диспансер», научный сотрудник Воронежской  
государственной медицинской академии  
им. Н.Н. Бурденко*

**O.V. Myachina,**

*PhD, assistant of the chair of biology with ecology  
of the VSMA named after N.N. Burdenko*

**A.A. Zuykova,**

*MD, prof, head of chair of general medical  
practice (family medicine) of the VSMA named after  
N.N. Burdenko*

**A.N. Pashkov,**

*prof., head of chair of biology with ecology of the VSMA  
named after N.N. Burdenko*

**S.N. Popov,**

*deputy doctor-in-chief of the Voronezh regional psychoneu-  
rological dispensary, lecturer of the VSMA named  
after N.N. Burdenko*

## ВОЗМОЖНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ФЕНИЛТИОКАРБАМИДУ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

## A POSSIBLE INTERCONNECTION BETWEEN THE SENSITIVITY TO PHENYLTIOKARBIMID AND ALCOHOL DEPENDENCE

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Александр Николаевич Пашков,** заведующий кафедрой биологии с экологией

Адрес: 394036, Воронеж, Студенческая, 10, второй этаж, левое крыло

Телефон: (4732) 53-04-13

E-mail: [canc@vsma.ac.ru](mailto:canc@vsma.ac.ru)

**Аннотация.** Цель исследования – изучение связи между вкусовой чувствительностью к фенилтиокарбамиду (ФТК) и алкогольной зависимостью. Определение чувствительности к ФТК проводилось методом Н. Haggis и Н. Kalmus (1949). Изучено распределение чувствительности к ФТК у 91 пациента: 59 – с диагнозом «синдром отмены алкоголя средней тяжести» (СОА), 33 – с диагнозом «синдром отмены алкоголя с делирием» (СОАД). Контрольная группа состояла из 29 практически здоровых человек. Выявлено статистически достоверное снижение порога вкусовой чувствительности к ФТК и значительное количество нечувствительных среди лиц, страдающих алкоголизмом, по сравнению с практически здоровыми людьми.

**Annotation.** The aim of this research is to investigate the connection between sensitivity to phenyltiokarbimid (PHTK) and alcohol dependence. The determination of the sensitivity to PHTK is based on those methodes named after Н. Haggis and Н. Kalmus (1949). The distribution of PHTK sensitivity is studied on the amount of 91 patients: 59 of them are with the diagnosis «moderate nonalcoholic syndrome», 33 of them are with the diagnosis «the syndrome of alcohol and delirium cancellation». The group of patients under consideration consisted of 29 healthy men. Statistically significant lowering of the threshold of taste sensitivity to PHTK is revealed. The conclusion is that a significant amount of non-sensitive patients who are alcohol dependent are found.

**Ключевые слова.** Фенилтиокарбамид, алкогольная зависимость.

**Key words.** Phenyltiokarbimid and alcohol dependence.

## ВВЕДЕНИЕ

В России алкоголь является наиболее популярным и распространенным психоактивным веществом. Алкогольная зависимость в виде бытового пьянства и разных форм алкогольной болезни особенно распространена в нашей стране среди мужского населения. Анализ отечественной и зарубежной литературы по тематике алкоголизма указывает на его интенсивный рост [1–2]. В литературе описано огромное количество экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению влияния алкоголя на различные органы и системы организма. Перспективным направлением таких исследований является поиск возможных нейрохимических механизмов патогенеза алкогольной зависимости и генетических маркеров алкоголизма, что позволит одновременно выявить факторы предрасположенности к развитию алкогольной зависимости.

Проблему зависимости от алкоголизма изучают довольно давно, однако генетические факторы, предполагающие к развитию этой зависимости, остаются непонятными.

Генетический риск алкоголизма сложен. Изучение наследственности человека путем семейных исследований и близнецового метода показывает, что закономерности предрасположенности к алкогольной зависимости не носят характера менделеевского расщепления признаков, что говорит о вероятной полигенной природе заболевания. Полагают, что специфические генные механизмы связаны, например, с метаболизмом алкоголя посредством алкогольдегидрогеназы [3–4] и альдегиддегидрогеназы [5], а также с зависимостью через рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [6].

С биологической точки зрения врожденную предрасположенность понимают как комплекс генетически обусловленных особенностей нейрохимических систем мозга, вследствие чего при злоупотреблении алкоголем состояние алкогольной зависимости развивается очень быстро и протекает злокачественно [7].

Связь алкоголизма с некоторыми изученными сегодня маркерами устанавливается в 50% случаев. По некоторым данным, у 43% больных выявляется ферментная недостаточность. В.Г. Тресков с соавторами [8] установили высокую частоту группы крови А у больных алкоголизмом. В настоящее время в качестве достоверных маркеров биологической предрасположенности к зависимости от алкоголя относят низкую концентрацию в моче и крови дофамина, низкую активность гена фермента метаболизма дофамина DBH в плазме крови, генотипические маркеры (гены дофаминовых рецепторов – RD2, RD4; ген фермента метаболизма дофамина – COMT); стандартный протокол полимеразной цепной реакции с генотипированием только SNP-маркеров – участки ДНК, где происходит замена или вставка нуклеотидов [7].

Обсуждается генетическая взаимосвязь между алкоголизмом и чувствительностью к фенилтиокарбамиду (ФТК). По данным К.А. Driscoll, М. Perez, К.С. et al Sukrowicz, было обнаружено, что у мужчин и женщин – супертестеров могут наблюдаться проблемы с алкоголем. Причем семейная отягощенность алкоголизмом имеет малое значение для развития алкоголизма у мужчин и очень значима для женщин [9].

Вопрос изучения взаимосвязи вкусовой чувствительности к ФТК и алкогольной зависимостью представляется нам интересным, поскольку своевременное выявление лиц с генетической предрасположенностью создает принципиально новые возможности для первичной профилактики и предотвращения заболевания алкоголизмом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение чувствительности к фенилтиокарбамиду осуществлялось на основе метода Н. Harris и Н. Kalmus [10]. В 100 мл дистиллированной воды растворяли навеску ФТК массой 260 мг. Это исходный раствор (разведение 0), каждое последующее разведение уменьшалось вдвое. Таким образом, было получено 15 разведений ФТК в прогрессии 2,6 г на 1 л дистиллированной воды. Испытуемому предлагали в порядке от наименьшей величины *n* (0,08 мг/л) до момента четкого ощущения горечи. Растворами ФТК (Fluka Analytical, China) известной концентрации пропитывали полоски фильтровальной бумаги размером 1 x 4 см и просушивали. Каждое испытание начиналось с использования тест-полоски с наименьшей концентрацией фенилтиокарбамида. Обследуемые помещали в область корня языка тест-полоску, определяя, таким образом, свою индивидуальную способность или неспособность ощущать горький вкус ФТК. В случае, когда обследуемые подтверждали, что ощущают вкус, для проверки своих ощущений им предлагалось сделать еще одну пробу (следующую по увеличению концентрации). При подтверждении положительного результата фиксировался предыдущий номер разведения.

Исследование проводилось на базе наркологического отделения ГУЗ ВОКПНД. В процессе работы был обследован 91 пациент. Опираясь на статистические данные о том, что наиболее высокие показатели распространенности алкоголизма отмечаются в трудоспособных возрастах, (особенно в возрастной группе 40–59 лет, показатель распространенности алкоголизма составляет 6% населения этой возрастной группы), мы обследовали взрослых мужчин в возрасте от 26 до 69 лет (средний возраст составил  $42,64 \pm 1,2$ ). Из них 59 человек с диагнозом «синдром отмены алкоголя средней тяжести» и 33 пациента с диагнозом «синдром отмены алкоголя с делирием». Полученные результаты сопоставлялись с особенностями клинической картины заболевания.

Таблица 1. Особенности распределения чувствительности к ФТК среди обследованных

| Группы   | Кол-во обследуемых | Ощущающие вкус |       | Не ощущающие вкуса |       |
|----------|--------------------|----------------|-------|--------------------|-------|
|          |                    | абс. кол-во    | %     | абс. кол-во        | %     |
| СОА      | 59                 | 39             | 66,1  | 20                 | 33,9  |
| СОАД     | 32                 | 18             | 56,25 | 14                 | 43,75 |
| Контроль | 29                 | 25             | 86,2  | 4                  | 13,8  |

Примечание. Абс. – абсолютное, кол-во – количество.

Из исследования исключались больные с выраженной соматической патологией, органическими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС).

В данном исследовании была сформирована контрольная группа (контроль) из 29 практически здоровых молодых мужчин без каких-либо острых и хронических заболеваний.

Статистический анализ данных производился с использованием программы MS Excel 2003.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В указанных выше группах среди обследованных больных были выявлены лица, ощущающие вкус ФТК и не ощущающие его (табл. 1).

Из представленных данных видно, что количество нечувствительных лиц (нон-тестеров) значительно больше среди лиц, страдающих алкогольной зависимостью, как в группе пациентов с синдромом отмены алкоголя средней тяжести – 33,9%, так и в группе с синдромом отмены алкоголя с делирием – 43,75% по сравнению с практически здоровыми мужчинами – 13,8% (см. табл. 1).

Значения, при которых обследуемые начинали ощущать вкус ФТК представлен в табл. 2.

Таблица 2. Пороговые значения чувствительности к фенилтиокарбамиду

| Группы   | Показатель ФТК |
|----------|----------------|
| СОА      | 3,51 ± 0,22    |
| СОАД     | 3,39 ± 0,4     |
| Контроль | 5,07 ± 0,59    |

Обращает на себя внимание, что у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, показатели пороговых значений восприятия горького вкуса значительно ниже как в одной, так и в другой группе по сравнению с практически здоровыми мужчинами. Статистическая обработка этих данных выявила достоверность этих отличий ( $p < 0,05$ ). При сравнении значений уровня ФТК между группами СОА и СОАД статистически достоверных отличий выявлено не было (распределение пороговых величин, при которых у обследуемых появляется ощущение вкуса, представлено на рис.).

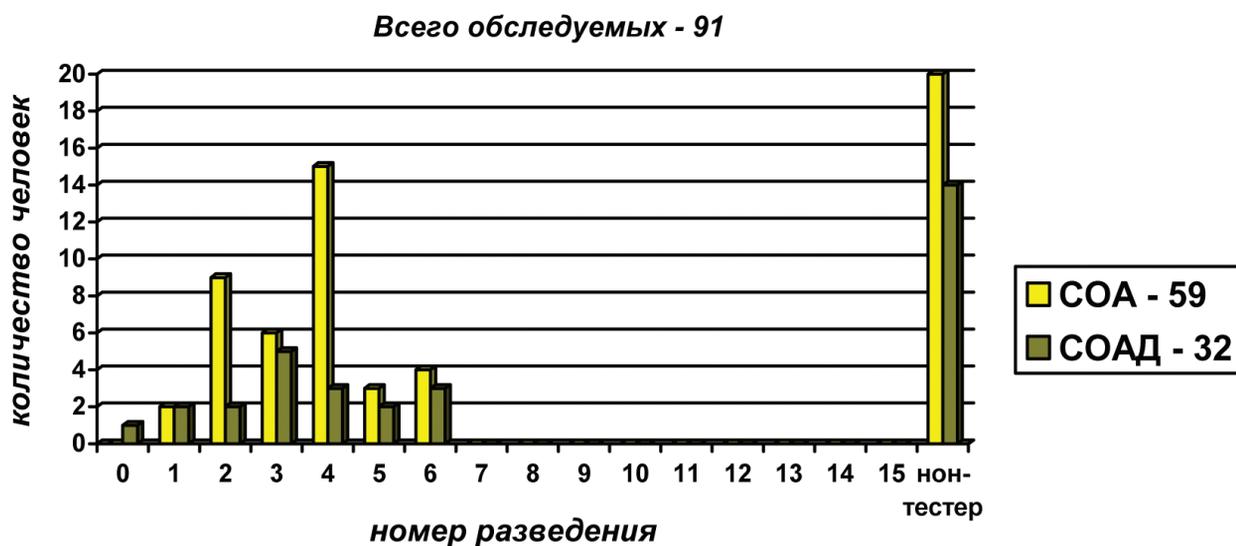


Рис. 1. Распределение индивидуумов по способности ощущать вкус ФТК

Таблица 3. Распределение чувствительности к ФТК по возрастам

| Группы | Кол-во | Возраст | Показатель ФТК | Ощущающие вкус |      | Не ощущающие вкуса |      |
|--------|--------|---------|----------------|----------------|------|--------------------|------|
|        |        |         |                | абс. кол-во    | %    | абс. кол-во        | %    |
| СОА    | 35     | 26–44   | 3,54 ± 0,25    | 24             | 68,6 | 11                 | 31,4 |
|        | 24     | 45–69   | 3,47 ± 0,41    | 15             | 62,5 | 9                  | 37,5 |
| СОАД   | 14     | 23–44   | 3,38 ± 0,78    | 8              | 57,1 | 6                  | 42,9 |
|        | 18     | 45–69   | 3,4 ± 0,48     | 10             | 55,6 | 8                  | 44,4 |

Примечание. Абс. – абсолютное, кол-во – количество.

Среди больных, страдающих алкогольной зависимостью, был произведен анализ по возрастному критерию (табл. 3). Как в группе больных с синдромом отмены алкоголя средней тяжести, так и в группе страдающих алкогольной зависимостью с делирием, показатели пороговых ощущений горького вкуса практически не отличаются. Количество нечувствительных лиц в группе СОА отличается от этого показателя в группе СОАД (хотя внутри группы варибельность этого показателя незначительна независимо от возраста). Статистический анализ достоверных отличий между лицами в возрасте от 23 до 44 лет и теми, чей возраст находится в пределах от 45 до 69 лет не выявил, как в группе СОА, так и в группе СОАД.

Принимая генотип не ощущающих вкуса ФТК как гомозиготный по рецессивному гену (*tt*), определили частоты аллелей сенситивности к фенилтиокарбамиду в исследуемых группах (эти данные представлены в табл. 4).

Таблица 4. Частоты распределения аллелей сенситивности к ФТК

| Фенотип | Ген  | СОА  | СОАД | Контроль |
|---------|------|------|------|----------|
| ФТК+    | T    | 0,42 | 0,34 | 0,63     |
| ФТК+    | T, t | 0,49 | 0,45 | 0,47     |
| ФТК–    | t    | 0,58 | 0,66 | 0,37     |

Определение частоты генов проводилось согласно закону Харди – Вайнберга. Анализ частот аллелей в контрольной группе у здоровых мужчин выявил значительное преобладание доминантного аллеля T. Частота его встречаемости – 0,63 в гомозиготном состоянии. У больных СОА эта величина значительно меньше и составляет 0,42; в группе СОАД – 0,34. Анализ содержания рецессивного аллеля *t* выявил обратную зависимость: 0,37 – в контрольной группе, 0,58 – в СОА и 0,66 – в СОАД.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе в первую очередь обращает на себя внимание неравномерное распределение чувствительности к ФТК в обследуемых группах. Ощущение горь-

кого вкуса в контрольной группе появляется раньше, т.е. при пробах менее концентрированных растворов ФТК (от 0,04 мг/л до 0,16 г/л), в то время как для тестированных, страдающих алкогольной зависимостью, ощущение горького вкуса возникает при анализе более концентрированных растворов (от 0,16 до 0,66 г/л).

Заметно преобладание нечувствительных лиц в группах СОА и СОАД по сравнению со здоровыми мужчинами. По результатам исследований сопоставляемых лиц, страдающих алкогольной зависимостью, и здоровых, некоторые авторы сообщают о преобладании нон-тестеров среди алкоголиков [11], в то время как другие исследователи этого не отмечают [12, 13, 14].

В работах, изучающих семейную историю алкоголизма [15], выявлено значительное преобладание нечувствительных лиц к химически родственному ФТК веществу *6n* – пропильтиоурацилу (ПТУ) среди детей алкоголиков по сравнению с детьми неалкоголиков, независимо от того, были ли эти дети алкоголиками. Хотя другие исследователи [16] не смогли показать значимой взаимосвязи между порогом чувствительности к ПТУ и анамнезом алкогольной зависимости у родителей молодых людей, не страдающих алкоголизмом.

Таким образом, нечувствительность или низкую чувствительность к ФТК, сочетаемую с семейным анамнезом алкоголизма, можно рассматривать как дополнительный фактор риска в развитии алкогольной зависимости.

Анализ пациентов, относящихся к группам СОА и СОАД по возрастному критерию, выявил, что варибельность порога вкусовой чувствительности к ФТК незначительна, а количество нечувствительных лиц с возрастом увеличивается в обеих группах.

В работах, посвященных изучению восприятия горького вкуса с химически родственными веществами ПТУ, интенсивность ощущения горечи объясняется количеством грибовидных сосочков на передней поверхности языка, а также аллельной варибельностью гена TAS2R38, отвечающего за чувствительность к ФТК [17]. Показано, что ощущение горечи ПТУ коррелирует с неприятными или приятными ощущениями от алкоголя. Те, кто ощущает ПТУ более горьким, также сообщают, что этанол [18, 19, 20], некоторые сорта пива [21] и красные вина [22] более горькие или раздражающие. Обнаружено, что люди, которые ощущают ПТУ более

горьким, потребляют меньше алкогольных напитков [21]. Несмотря на это, есть работы, в которых не выявлена взаимосвязь между горечью ПТУ и приемом алкоголя [23].

## ВЫВОДЫ

1. Обнаружено статистически достоверное отличие в способности воспринимать горький вкус ФТК между практически здоровыми мужчинами и лицами, страдающими алкогольной зависимостью. Порог восприятия вкуса у подверженных к алкоголю значительно ниже.

2. В группах пациентов СОА и СОАД большое количество нон-тестеров. Их количество увеличивается с возрастом.

3. В связи с тем, что достоверных отличий между группами лиц, страдающих алкоголизмом, выявлено не было, показатель чувствительности ФТК связать с клиническими проявлениями алкогольной зависимости не представляется возможным.

4. Чувствительность к восприятию горького вкуса фенилтиокарбамида у здоровых лиц с отягощенным семейным анамнезом по алкоголизму можно использовать для выявления групп риска по развитию алкоголизма, предопределять поведение, связанное с употреблением алкоголя, и частоту употребления алкогольных напитков.

## Список литературы

1. Иванец Н.Н., Анохина И.П. Актуальные проблемы алкоголизма // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6. № 3. С. 100–105.
2. Кошкина Е.А. Наркологическая ситуация в Российской Федерации в 1999–2002 гг. // Наркология. 2004. № 1. С. 16–21.
3. Mulligan C., Robin R., Osier M. et al. Allelic variation at alcohol metabolism genes (ADH1B, ADH1C, ALDH2) and alcohol dependence in an American Indian population. Hum Genet. 2003; 113: 325–336.
4. Osier M., Pakstis A.J., Kidd J.R. et al. Linkage disequilibrium at the ADH2 and ADH3 loci and risk of alcoholism. Am J Hum Genet. 1999; 64: 1147–1157.
5. Oota H., Pakstis A.J., Bonne-Tamir B. et al. The evolution and population genetics of the ALDH2 locus: random genetic drift, selection, and low levels of recombination. Ann Hum Genet. 2004; 68 (Pt 2): 93–109.
6. Song J., Koller D.L., Foroud T. et al. Association of GABA(A) receptors and alcohol dependence and the effects of genetic imprinting. Am J Med Genet. 2003; 117B: 39–45.
7. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Наркология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008.
8. Тресков В.Г., Шувалов А.В., Кикта С.В. Генетические маркеры и алкоголизм: Обзор // МРЖ. 1985. № 1. Разд. 14. С. 1–7.
9. Driscoll K.A., Perez M., Cukrowicz K.C. et al. Associations of phenylthiocarbamide tasting to alcohol problems and family history of alcoholism differ by gender. Psychiatry Res. 2006; 143 (1): 21–27.
10. Harris H, Kalmus H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea (P.T.C.). Ann Eugen. 1949; 15: 24–31.
11. DiCarlo S., Powers A. Propylthiouracil tasting as a possible genetic association marker for two types of alcoholism. Physiol Behav. 1998; 64: 147–152.
12. Reid N., Brunt P., Bias W. et al. Genetic characteristics and cirrhosis: a controlled study of 200 patients. Br Med J. 1968; 2: 463–465.
13. Smith S. Taste thresholds in drug addicts and alcoholics. Br J Addict. 1972; 67: 317–321.
14. Swinson R. Phenylthiocarbamide taste sensitivity in alcoholism. Br J Addict. 1973; 68: 33–36.
15. Pelchat M., Danowski S. A possible genetic association between PROP-tasting and alcoholism. Physiol Behav. 1992; 51: 1261–1266.
16. Kranzler H., Skipsey K., Modesto-Lowe V. PROP taster status and parental history of alcohol dependence. Drug Alcohol Depend. 1998; 52: 109–113.
17. Bartoshuk L., Duffy V., Fast K. et al. What makes a supertaster (abstract)? Chem Senses. 2001; 26: 1074.
18. Bartoshuk L., Conner E., Grubin D. et al. PROP supertasters and the perception of ethyl alcohol. Chem Senses. 1993; 18: 526–527.
19. Duffy V.B., Peterson J.M., Bartoshuk L.M. Associations between taste genetics, oral sensation and alcohol intake. Physiol Behav. 2004; 82: 435–445.
20. Prescott J., Swain-Campbell N. Responses to repeated oral irritation by capsaicin, cinnamaldehyde and ethanol in PROP tasters and nontasters. Chem Senses. 2000; 25: 239–246.
21. Intranuovo L., Powers A. The perceived bitterness of beer and 6-n-propylthiouracil (PROP) taste sensitivity. Ann NY Acad Sci. 1998; 855: 813–815.
22. Pickering G., Simunkova K., DiBattista D. Intensity of taste and astringency sensations elicited by red wines is associated with sensitivity to PROP (6-n-propylthiouracil). Food Qual Pref. 2004; 15: 147–154.
23. Mattes R.D., DiMeglio D. Ethanol perception and ingestion Physiol Behav. 2001; 72: 217–229.