

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИЯХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Величко И.М., Лелевич С.В., Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Чрезмерное употребление алкоголя относится к одной из ведущих причин ухудшения здоровья и уменьшения продолжительности жизни населения многих стран. Злоупотребление алкоголем является причиной не менее 2,5 млн ежегодных смертей во всем мире, что составляет около 4% общей смертности [10].

Этанол – одно из наиболее широко используемых и часто употребляемых психоактивного вещества (ПАВ), он быстро распространяется по всему телу и связывается с определенным спектром молекул. Эффекты различаются в зависимости от дозы, времени воздействия, истории потребления людьми и их генетической структуры [4]. Хотя первое воздействие этанола редко приводит непосредственно к алкоголизму, оно вызывает изменения в поведении, отражающие изменения в функциях мозга, что может сопровождаться последующим приемом и повышать риск привыкания. Известно, что головной мозг – один из главных органов-мишеней для действия алкоголя.

К настоящему времени накопилось большое количество сведений о механизмах токсического действия алкоголя, что позволяет четко выявить его прямые и опосредованные эффекты. Прямое токсическое действие этанола основано на его способности оказывать мембранотропное и конформационное действие, непосредственно взаимодействовать с некоторыми компонентами тканей. Опосредованное действие алкоголя определяется каскадом метаболических расстройств, возникающих при его окислении, а также эффектами ацетальдегида и продуктов его метаболизма.

Среди многочисленных эффектов этанола следует выделить его действие на нервную систему, поскольку именно нарушение функции ЦНС – лежит в основе формирования влечения к алкоголю и развития алкогольной зависимости. Ключевым в понимании механизмов действия этанола на головной мозг являются его эффекты на нейромедиаторные системы [6]. В литературе детально описаны изменения дофаминергической системы при алкогольной интоксикации [7].

Однократное введение этанола называют острой алкогольной интоксикацией (ОАИ), клинические проявления которой сопровождаются снижением темпа мышления, двигательной неловкостью, эйфорическими эффектами, нарушениями когнитивных функций, что подтверждено экспериментально [2, 4].

Дофаминовая система играет важную роль в формированииощерения и подкрепления алкоголем. Многие исследования подчеркивают изменения в этой системе как ключевые факторы острых эффектов этанола, а также долгосрочные нейроадаптации, которые могут способствовать развитию

алкоголизма [4, 7].

Расширенная миндалина (*corpus amygdaloideum*), вентральная тегментальная область среднего мозга, прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) стриатума и префронтальная кора – основные участки мозга, которые опосредуют усиление эффектов алкоголя [6]. Эти области ЦНС были идентифицированы с помощью разных нейрофармакологических исследований, включая эксперименты с поражениями различных отделов мозга, микроинъекциями и микродиализом.

Ключевую роль в положительных свойствах этанола играют дофаминергические нейроны вентральной тегментальной области среднего мозга [8]. Алкоголь (40-160 мМ) увеличивает скорость возбуждения дофаминергических нейронов в данной области, что было доказано с помощью внутриклеточной записи на срезах головного мозга [13]. Повышенная активность этих нейронов приводит к высвобождению нейромедиаторов в терминальных областях мезолимбического, нигростриатного путей, при этом доказано участие μ -опиатных рецепторов в функциональной модификации дофаминергических нейронов при однократном воздействии этанола.

Использование метода быстрой сканирующей циклической вольтометрии позволило *in vivo* обнаружить изменения концентрации моноаминов у свободноподвижных животных. Так, однократная инъекция низкой дозы этанола (0,5 г/кг) сопровождалась достоверно значимым снижением содержания дофамина в прилежащем ядре стриатума [9]. Умеренные дозы алкоголя приводили к повышению внеклеточного содержания дофамина и уменьшению дофамина в более высоких дозах в прилежащем ядре. Авторами отмечается отсутствие изменений содержания дофамина и продуктов его метаболизма в мозжечке при однократном введении 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг. Однократное внутрижелудочное введение крысам-самцам 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг сопровождалась активацией норадренергической нейромедиаторной системы в коре больших полушарий и мозжечке, что приводило к увеличению концентрации норадреналина, в свою очередь в гипоталамусе изучаемые показатели дофаминергической системы остаются неизменными [1]. Нейрохимические эффекты этанола могут быть опосредованы образованием специфических продуктов метаболизма. После острого введения этанола обнаружено увеличение оборота дофамина, измеряемого как содержание 3,4-ДОФУК в стриатуме крыс. Утверждается, что ацетальдегид (продукт распада этанола) вызывает модификации содержания 3,4-ДОФУК в полосатом теле, которые становятся значительными после более короткого латентного периода по сравнению с острой инъекцией этанола [15]. ОАИ сопровождается признаками усиления оборота дофамина в стриатуме, что подтверждается увеличением содержания дофамина и продукта его распада – ГВК, а в среднем мозге выявлено статистически значимое снижение концентрации – ГВК, что может свидетельствовать о снижении активности дофаминергической системы в данном отделе головного мозга [1].

Известно, что этанол действует на несколько молекулярных мишеней на нейрональном и синаптическом уровнях в разных областях мозга, тогда

как опиаты воздействуют на ограниченные молекулярные мишени [13]. Это специфические рецепторы клеточной поверхности (μ -, κ - и δ -опиоидных рецепторы). Они обнаруживаются преимущественно в ЦНС. Вовлечение опиоидных рецепторов, которые связаны с G-белками, генерирует серию внутриклеточных сигналов, включая ингибирование аденилатциклазы, снижение концентрации цАМФ, уменьшение открытия кальциевых каналов, увеличение калиевых токов и активацию протеинкиназы C. Основным эффектом этих путей – снижение возбудимости клеток и нейротрансмиссии.

Первое воздействие морфина не обходится без длительных нейрохимических адаптаций, что было подтверждено экспериментально: однократная доза морфина (10 мг/кг) препятствовала нигростриатному высвобождению дофамина и экстранейрональному метаболизму, опосредованному μ -опиоидными рецепторами, при повторном воздействии морфином через 7 дней в той же дозе. Предварительная обработка опиатом снижала соотношение ГVK/дофамин, вызванное повторным введением морфина, но не влияла на соотношение 3,4-ДОФУК/дофамин в базальных ядрах [9]. В стриатуме наиболее значительные сдвиги концентрации дофамина и его метаболитов у мышей-самцов наблюдались при введении морфина в дозе 20 мг/кг, что сопровождалось проявлением гиперлокомоторной активности животных и не влияло на баланс моноаминов в префронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидном теле.

С использованием разных приборов авторы изучили изменение уровня дофамина при однократном воздействии морфина в отделах мозга, связанных с циклом зависимости. С помощью техники микродиализа *in vivo* выявлено, что при введении наркотика в дозе 20 мг/кг значительно увеличивался внеклеточный уровень дофамина в прилежащем ядре и не изменялся в дорсальной части полосатого тела [14]. С помощью циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием у крыс при острой морфиновой интоксикации (10 мг/кг, подкожно) отмечено увеличение передачи дофаминергических сигналов в прилежащем ядре.

Вентральная тегментальная область дофаминовых нейронов играет первостепенную роль в механизме действия морфина. Известно, что опиаты и опиоиды могут быстро вызвать активацию дофаминовых нейронов A10 вентральной области покрышки среднего мозга посредством блокирования тормозных ГАМК-интернейронов. При этом повышается уровень дофамина в прилежащем ядре [18]. Активация дофаминергической мезолимбической системы связана с μ - и δ_1 -опиоидными рецепторами. Следует отметить, что усиленное высвобождение дофамина при введении морфина связано с активацией D1-, D2-рецепторов в префронтальной коре и играют решающую роль в процессах вознаграждения в прилежащем ядре, гиппокампе, среднем мозге, зубчатой извилине.

Изучены изменения уровней нейромедиаторов при моделировании острой морфиновой интоксикации (10, 20 и 40 мг/кг, внутрибрюшинно) в разных регионах ЦНС [4]. Введение низкой дозы наркотика оказывало на крыс легкое возбуждающее действие, уровень дофамина при этом снижался в

мозжечке и таламической области, не изменялся в коре больших полушарий и стволе мозга. Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг сопровождалось снижением концентрации дофамина и ростом продуктов его распада в таламической области, мозжечке и стволе мозга крыс. Введение морфина в высокой дозе (40 мг/кг) приводило к снижению уровня нейромедиатора в мозжечке, а в таламической области были выявлены признаки повышения активности дофаминергической системы. В гипоталамусе, гиппокампе и среднем мозге при острой морфиновой интоксикации выявлен сниженный уровень дофамина на фоне его ускоренного обмена.

Однократное введение морфина в дозе 10 мг/кг массы тела крысы приводит к противоположному алкогольной интоксикации изменению уровня дофамина в стриатуме, где выявлено его снижение, а в среднем мозге происходит падение уровня продуктов катаболизма нейромедиатора, что является признаком замедления активности дофаминергической системы в данных условиях [1].

Опиоидная наркомания, возникшая на фоне предшествующего алкоголизма (или наоборот), сопровождается ускоренной клинической динамикой и тенденцией к интенсивному течению. В литературе описаны типологические варианты (викарная алкоголизация, смена формы наркотизма) клинической динамики опиоидной зависимости, осложненной алкоголизмом у населения [3]. К числу характерных сочетаний зависимости от разных видов ПАВ относятся комбинации «героин–алкоголь», «кокаин–алкоголь», «метадон–алкоголь» и др. Научный и практический интерес представляет анализ взаимоотношений опиоидной/опиатной и алкогольной зависимости. При сочетанном употреблении нескольких ПАВ характерна способность одного вещества подавлять симптомы отмены другого и тем самым поддерживать состояние зависимости. Кроме того, у лиц, имеющих зависимость от одного вида ПАВ, употребление другого для достижения желаемого эффекта требует более высокой его дозы. Встречаются случаи употребления алкоголя и опиоидов среди лиц молодого возраста и взрослого населения, а также употребление этанол содержащих напитков людьми с хронической болью, которые используют рецептурные опиоиды для ее снятия.

В клинической практике изучены изменения состава биологических жидкостей лиц, умерших при комплексном отравлении алкоголем и опиоидом [11]. Поскольку героин в организме человека быстро превращается в морфин, селективное изменение толерантности к морфину этанолом может быть фактором, способствующим смерти от передозировки героина. Посмертный анализ выявил обратную зависимость между содержанием героина и этанола в крови.

Изучены образцы крови людей, находящихся в нетрезвом виде, с положительным результатом на морфин [16]. Выявлено, что метаболизм морфина изменяется в присутствии этанола, что приводит к меньшему образованию метаболитов наркотика. Это в свою очередь может привести к увеличению конечного периода полувыведения морфина, а также, возможно, к большему накоплению после повторного приема.

Судебно-медицинские анализ указывает, что этанол и опиоидные наркотики в сочетании обладают разносистемным агонизмом за счет стимуляции рецепторов ГАМК-ергической и опиатной систем, что позволяет рассматривать их низкие концентрации как смертельные. Наступление смерти от острого отравления алкоголем и опиоидными наркотическими веществами при их низких концентрациях в биологических тканях возможно при «пороговых» концентрациях наркотика и алкоголя [2]. Механизм, посредством которого этанол потенцирует передозировку опиоидов, не ясен.

В ряде экспериментальных работ изучались механизмы совместного действия алкоголя и опиоидов и приводятся данные об изменении толерантности к респираторным депрессантным эффектам морфина у крыс при действии этанола [12]. Доказано, что этанол значительно и дозозависимо снижал антиноцицептивную толерантность, вызываемую морфином, что обусловлено действием этанола как на уровень ГАМК, так и на ГАМКВ-рецепторы.

Имеющиеся в настоящее время данные доказывают, что этанол увеличивает опиоидную нейротрансмиссию и эта активация является частью механизма, ответственного за его усиливающие эффекты [19]. Результаты доклинических исследований показывают, что как потребление этанола, так и вызванное этанолом высвобождение дофамина снижаются опиоидными антагонистами.

Имеются экспериментальные данные о совместном влиянии этанола и морфина направленности изменений показателей дофаминергической нейромедиаторной системы в разных регионах ЦНС (кора больших полушарий, стриатум, гипоталамус, средний мозг, мозжечок) при острой комплексной интоксикации этанолом и морфином, где острая алкогольная интоксикация (ОАИ) и острая морфиновая интоксикация (ОМИ) являлись группами сравнения [1, 17]. При ОАИ (внутрижелудочное введение этанола (25%, в дозе 3,5 г/кг) были выявлены незначительные изменения показателей дофаминергической системы в исследованных отделах мозга, при этом отмечался рост уровня дофамина только в стриатуме. В коре больших полушарий и мозжечке выявлена наиболее выраженная активация норадренергической нейромедиаторной системы в изучаемых группах. ОМИ (внутрибрюшинная инъекция 1% морфина гидрохлорида (в дозе 10 мг/кг) приводило к противоположному алкогольной интоксикации изменению уровня дофамина в стриатуме: выявлено его снижение, а в среднем мозге происходит падение уровня продуктов катаболизма нейромедиатора.

Комплексная интоксикация двумя ПАВ в последовательности морфин+этанол с интервалом 12 часов в тех же дозах сопровождается ускорением метаболизма дофамина в гипоталамусе на фоне сниженной концентрации самого нейромедиатора, а также накоплением концентрации норадреналина в коре больших полушарий и мозжечке [1, 17]. Введение веществ в очередности этанол+морфин приводит к расходованию дофамина и ростом концентрации 3,4-ДОФУК в гипоталамусе и повышению содержания норадреналина в коре больших полушарий [17].

Нейромедиаторные изменения при комплексной интоксикации алкоголем и наркотиком отличаются от таковых при введении одного ПАВ в стриатуме, среднем мозге, гипоталамусе и во многом соответствуют эффектам последнего вводимого вещества (этанол или морфина) в коре больших полушарий и мозжечке [1].

Таким образом, многочисленные данные доказывают вовлеченность алкогольной и морфиновой интоксикации, а также комплексного введения данных ПАВ в изменение активности дофаминергической нейромедиаторной системы и тем самым в работу всех систем организма, находящихся под их контролем. Обращают на себя внимание принципиальные различия характера реакции дофаминергической системы мозга на однократное введение этанола и морфина, а также их комплексного воздействия. В основе предпочтения этанола и морфина животными лежат изменения в дофаминергической передаче нервного импульса, а принцип этой передачи наследуется на генетическом уровне. Процесс высвобождения нейромедиаторов связан с возникновением специфической активности нервной клетки, но одновременно медиаторы становятся доступными для инактивирующих ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко, И. М. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс при острой комплексной интоксикации морфином и алкоголем / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 523–529.
2. Долгова, О. Б. Судебно-медицинская оценка сочетанного действия опиоидных наркотических веществ и этанола при несмертельных концентрациях в тканях трупа / О. Б. Долгова, И. А. Грехов // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 2 (66). – С. 56–61.
3. Коммуникативные особенности больных с сочетанной зависимостью от героина и алкоголя / С. П. Елшанский [и др.] // Вестник Мининского университета. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 1–12.
4. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации : монография / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
5. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации : монография / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
6. Мамедова, А. Е. Содержание дофамина и его метаболитов в мозжечке при острой алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии / А. Е. Мамедова, Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 января 2021 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет» ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – С. 524–527.

7. Мамедова, А. Е. Содержание серотонина, его предшественников и метаболитов в головном мозге крыс в условиях острой алкогольной интоксикации и гиподинамии / А. Е. Мамедова, В.В. Лелевич, Е.М. Дорошенко // Вопросы наркологии – 2022. – № 1 (208). – С. 69-82.
8. Мельник, А. А. Генетические факторы и биохимические маркеры алкоголизма / А. А. Мельник // Газета Новости медицины и фармации. – 2019. – № 4 (686). – С. 1–10.
9. Михайлова, М. А. Влияние острой инъекции этанола на мезолимбическую систему дофамина свободноподвижных крыс / М. А. Михайлова, Р. Р. Гайнетдинов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. –2019. – Т. 105, № 7. – С. 853–860.
10. Сиволап, Ю. П. Аминокислотные расстройства: мишени и средства терапии / Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2014. – № 3. – С. 34–38.
11. Шигеев, С. В. Алкоголь – фактор риска смертельного отравления опиатами / С. В. Шигеев, Ю. М. Жук // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, № 19. – С. 30–33.
12. Anterior Cingulate Cortex in Addiction: New Insights for Neuromodulation / Y. Zhao Masukawa [et al.] // Neuromodulation. – 2021. – Vol. 24 (2). – P. 187–196.
13. Bunney, E. B. Electrophysiological effects of cocaethylene, cocaine, and ethanol on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area / E. B. Bunney, S. B. Appel, M. S. Brodie // J Pharmacol Exp Ther. – 2001. – Vol. 297 (2). – P. 696–703.
14. Dopamine and serotonin release in dorsal striatum and nucleus accumbens is differentially modulated by morphine in DBA/2J and C57BL/6J mice / P. Fadda [et al.] // Synapse. – 2005. – Vol. 56 (1). – P. 29–38.
15. Ethanol metabolism and striatal dopamine turnover / M. L. Barbaccia [et al.] // J Neural Transm. – 1982. – Vol. 53 (2-3). – P. 169–177.
16. Nedahl, M. Brain-blood ratio of morphine in heroin and morphine autopsy cases / M. Nedahl, S. Stybe Johansen, K. Linnet // Forensic Sci Int. – 2019. – Vol. 301. – P. 388–393.
17. Neurotransmitter Impairments in the Brain Induced by Acute Combined Intoxication of Rats with Ethanol and Morphine / I. M. Vialichko, S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, E. M. Doroshenko, V. Yu. Smirnov // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 66–73.
18. Oleanolic Acid Attenuates Morphine Withdrawal Symptoms in Rodents: Association with Regulation of Dopamine Function / Z. Shi [et al.] // Drug Des Devel Ther. – 2021. – Vol. 15. – P. 3685–3696.
19. Oswald, L. M. Opioids and alcoholism / L. M. Oswald, G. S. Wand // Review Physiol Behav. – 2004. – Vol. 81 (2). – P. 339–358.