

15. Shank, R.P. Glutamine and 2-oxoglutarate as metabolic precursors of the transmitter pools of glutamate and GABA: Correlation of regional uptake by rat brain synaptosomes / R. P. Shank, W. J. Baldy, C. W. Ash // *Neurochem Res.* – 1989. – Vol. 14. – P. 371–376.

16. Shank, R.P.  $\alpha$ -Ketoglutarate and malate uptake and metabolism by synaptosomes: Further evidence for an astrocyte-to-neuron metabolic shuttle / R. P. Shank, G. L. Campbell // *J Neurochem.* – 1984. – Vol. 42. – P. 1153–1161.

17. Study of tricarboxylic acid cycle flux changes in human visual cortex during hemifield visual stimulation using  $^1\text{H}$ - $\{^{13}\text{C}\}$  MRS and fMRI / W. Chen, [et al] // *Magn. Reson. Med.* – 2001. – Vol. 45. – P. 349–355.

18. Tricarboxylic Acid Cycle Activity Measured by  $^{13}\text{C}$  Magnetic Resonance Spectroscopy in Rats Subjected to the Kaolin Model of Obstructed Hydrocephalus / T. M. Melø, [et al] // *Neurochem Res.* – 2011. – Vol. 36, N 10. – P.1801–1808. doi: 10.1007/s11064-011-0497-z

19. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner / A. Araque, [et al] // *Trends Neurosci.* – 1999. – Vol. 22. – P. 208-215.

20. Waagepetersen, H. S. Compartmentation of glutamine, glutamate, and GABA metabolism in neurons and astrocytes: Functional implications / H. S. Waagepetersen, U. Sonnewald, A. Schousboe // *Neuroscientist.* - 2003. – Vol. 9. – P. 398–403.

## **ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Гуца В.К., Лелевич С.В.**

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

Чрезмерное употребление алкоголя может привести ко многим проблемам со здоровьем, а также к отрицательным социально-экономическим последствиям. Этанол – вещество, обладающее наркотическим, нейротоксическим, нейротропным и протоплазматическим действием, оказывающее влияние на все органы и ткани человека, в том числе центральную нервную систему (ЦНС), разрушающее их структуру на молекулярном, мембранном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Даже небольшие дозы этанола изменяют специфическую активность синаптического аппарата, регуляторных белков мембран, участвующих в передаче нервного импульса [12].

Этиловый спирт быстро поступает в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). У человека снижение функции ГЭБ возникает при содержании алкоголя в крови, равном 0,2 ‰, т.е. до появления клинических признаков опьянения. При алкогольном отравлении повреждение ГЭБ сопровождается отеком вещества головного мозга и расстройством клеточного метаболизма. В свою очередь длительное употребление алкоголя вызывает нарушение функциональной целостности ГЭБ. Этанол напрямую воздействует на

эндотелиальную стенку микрокапилляров мозга. Этиловый спирт влияет на мозг путем модуляции многочисленных нейромедиаторных систем, включая, но не ограничиваясь, ГАМК, глутамат, серотонин, норадреналин, вазопрессин, аденозин и дофамин [18].

Дофамин, или 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламин – эндогенный катехоламин, проявляющий себя как нейромедиатор в ЦНС и как паракринный или аутокринный фактор на периферии. Впервые его описали Джордж Баргер, Джеймс Юэнс и Генри Дейл в 1910 году как моноаминовое соединение, подобное адреналину [13].

В дофаминергической системе мозга различают семь подсистем: нигростриатную, мезокортикальную, мезолимбическую, тубероинфундибулярную, инцертоталамическую, диенцефалоспинальную и ретинальную. Первые три являются основными. Мезолимбическая подсистема включает вентральную область покрышки и частично компактную часть черной субстанции. Отростки нейронов в основном идут в прилежащее ядро, обонятельный бугорок, иннервирующий перегородку, амигдалу и гиппокамп. Нейроны мезокортикальной подсистемы также отходят от вентральной области покрышки, а волокна простираются в префронтальной, поясной и периферической коре. Из-за некоторых совпадений между этими двумя подсистемами их часто объединяют и называют мезокортиколимбической подсистемой [4]. В течение 50 лет, с момента открытия, дофаминергические нейроны остаются одними из наиболее широко изучаемых структур головного мозга.

Важнейшим звеном этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ являются нарушения обмена дофамина в мезокортиколимбической системе. При алкогольной зависимости дисфункция данной системы связана в том числе со снижением плотности  $D_2$  рецепторов в стриатуме [1].

### **Дофаминергическая система головного мозга при острой алкогольной интоксикации**

Многие патогенетические звенья алкогольной интоксикации были установлены и устанавливаются в экспериментах на животных, в основном на крысах и мышах. В литературе упоминаются различные модели экспериментального алкоголизма, описывающие патологическое воздействие этанола на различные органы и ткани животных. Среди них достаточно часто встречается модель острой алкогольной интоксикации, которая достигается путем единовременного введения высоких доз алкоголя [11].

Острая алкогольная интоксикация относится к основным клиническим проявлениям поражения нервной системы человека. Данное состояние развивается после приема алкоголя и зависит от индивидуальной толерантности, темпа адсорбции и метаболизма. Клиническая картина складывается из нарушений поведения, когнитивных функций, эмоциональной сферы, моторики, вегетативных проявлений. В зависимости от дозы она

меняется – от состояния легкой эйфории до нарушений координации, атаксии, спутанности, сужения сознания вплоть до комы [11].

Воздействие этанола и других наркотических средств усиливает высвобождение дофамина из аксонов нейронов вентральной области покрышки, который воздействует на дофаминовые рецепторы нейронов прилежащего ядра и префронтальной коры, что приводит к формированию ощущения удовольствия и блаженства. Этанол может увеличивать высвобождение дофамина путем прямого возбуждения дофаминергических нейронов либо действием на ГАМК-рецепторы, вызывая растормаживание нейронов дофамина [18].

Существует гипотеза “первого попадания”, согласно которой метаболиты алкоголя обладают собственным подкрепляющим действием. Первый метаболит этанола, ацетальдегид, является чрезвычайно активным соединением, обладающим выраженным нейротропным, а в повышенных концентрациях и нейротоксическим действием. Доказано, что экзогенный этанол способен окисляться непосредственно в мозге с образованием ацетальдегида, который опосредует многие эффекты алкоголя, включая поведенческие, биохимические и нейротоксические [6]. Ацетальдегид стимулирует освобождение катехоламинов из адренергических окончаний. Продукт конденсации ацетальдегида с дофамином – сальсолинол, или 1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, проявляет свойства поверхностно активного вещества. Данное вещество рассматривается как один из нейротоксических факторов, вовлеченных в нейродеградацию. Тетрагидрохолины способны вызывать галлюцинации и провоцировать состояние абстиненции. В задних отделах покрышки сальсолинол модулирует нейроны через дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го подтипов и серотониновые рецепторы 3-го типа [10].

Согласно результатам экспериментальных исследований, однократное введение этанола в дозах 1, 2,5 и 5 г/кг однотипно, но не дозозависимо снижает концентрацию дофамина преимущественно в таламической области и стволе головного мозга крыс. Однократное введение этанола в дозе 1 г/кг не приводило к существенным изменениям в дофаминовой нейромедиации в коре больших полушарий, таламической области, стволе мозга и мозжечке. Средняя доза алкоголя (2,5 г/кг) вызывала более выраженные эффекты. При этом концентрация дофамина снижалась во всех изученных регионах мозга, а уровень норадреналина – в таламической области. Со снижением содержания дофамина в стволе головного мозга согласовывался рост концентрации одного из его метаболитов – гомованилиновой кислоты (ГВК). На фоне выраженной алкогольной интоксикации (5 г/кг) в таламической области снижались уровни дофамина и норадреналина, а также возрастало содержание их метаболитов [8]. При внутрибрюшинном введении этанола в дозе 3,5 г/кг на 30 минут наблюдали повышение уровня ГВК в стриатуме гипоталамуса и стволе мозга, рост синаптического выброса и, в большей степени, деградации дофамина в стриатуме [7].

Из анализа литературных данных известно, что стресс может усиливать реакцию мезалимбических дофаминергических нейронов на острое введение этанола, а притупление чувствительности мезокортикальных дофаминергических нейронов может быть нейроадаптивной реакцией к хроническим стрессовым раздражителям. Данное явление может нарушать баланс между функциями мезокортикальной и мезолимбической систем, который имеет решающее значение для развития аддиктивного поведения [17].

Результаты недавних исследований говорят о снижении концентрации дофамина и гомованилиновой кислоты в мозжечке при острой алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии, что может указывать на активацию дофаминергической системы в этом отделе мозга при одновременном влиянии указанных факторов [9]. Мозжечок не считается избирательной дофаминергической областью, но морфологические, химические и функциональные исследования доказывают существование мозжечковой дофаминергической системы у млекопитающих, включая человека. Она состоит из внешних волокон, происходящих в основном из дофаминергических ядер среднего мозга, и внутренних субпопуляций дофаминергических нейронов, состоящих из кортико-мозжечковых проективных нейронов [15].

Таким образом, даже однократное введение этанола приводит к изменениям в функционировании дофаминергической системы головного мозга, проявляющееся главным образом усилением передачи дофамина.

### **Дофаминергическая система головного мозга при хронической алкогольной интоксикации.**

Хроническое употребление алкоголя оказывает выраженное действие на организм человека через сложные механизмы. Чрезмерное и длительное злоупотребление алкоголем приводит к полиорганным проблемам, включая изменения в нервной системе, необратимому повреждению нейронов и нарушению работы нейромедиаторных систем [20].

Анализ данных нейробиохимических исследований позволил сделать вывод о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от разных психоактивных веществ, способных вызвать синдром зависимости. Воздействие алкоголя и наркотиков на начальных стадиях приводит к интенсивному выбросу из депо нейромедиаторов, в первую очередь дофамина, в отделах, участвующих в «системе подкрепления», что сопровождается сильным возбуждением данной системы [5].

По-видимому, наиболее важными нейромедиаторными изменениями при переходе от случайного употребления алкоголя к зависимости является снижение активности дофаминергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем, а также постоянной активацией оборота глутамата и нарушение регуляции систем мозга, отвечающих за реакцию на стресс. Интересно, что и агонисты, и антагонисты дофамина снижают потребление этанола экспериментальными животными [2]. Привыкание к алкоголю при хроническом алкоголизме связывают с избыточным накоплением в тканях

головного мозга метаболита дофамина – тетрагидропапаверолина - продукта химической конденсации дофамина с собственным альдегидом [4].

Дофамин регулирует эмоциональное и мотивационное поведение посредством мезолимбической подсистемы, которая связана с вознаграждением. Ряд авторов считает, что данная подсистема участвует также в поведении, связанном с отвращением. Установлено, что дофаминергические нейроны вентральной области покрышки, которая является весомой частью системы подкрепления, сигнализируют о несоответствии между ожидаемым и фактическим вознаграждением. В регуляции процессов подкрепления основная роль принадлежит  $D_1$  и  $D_2$  рецепторам [16]. Дофамин отвечает за «чувство награды», которое позволяет принимать решения, обдумывая действие подсознательно. Выработка нейромедиатора происходит уже в процессе ожидания. Доказано, что люди с нарушением синтеза или транспорта дофамина испытывают затруднения при принятии решений [4].

При длительном употреблении алкоголя дофамин под влиянием химического воздействия постоянно высвобождается из депо, что влечет истощение его запасов. Часть свободного нейромедиатора частично разрушается, а другая часть с помощью механизма обратного захвата возвращается в депо. Повторные приемы этанола приводят к дальнейшему истощению запасов дофамина и снижению чувствительности дофаминовых рецепторов. Это приводит к недостаточному возбуждению системы подкрепления, что выражается ощущением упадка сил, снижением настроения, соответствующим психоэмоциональным «дефицитом» [10]. Прием ПАВ на этом фоне вызывает дальнейшее высвобождение дофамина из депо, что временно нормализует деятельность лимбических структур. Нейромедиатор вновь быстро разрушается, что приводит к дальнейшему падению уровня его содержания и ухудшению психоэмоционального состояния. Возникает стремление вновь принимать алкоголь, формируется зависимость.

При многократном приеме этанола, «система поощрения» реагирует снижением собственной выработки дофамина и уменьшению числа чувствительных к нему рецепторов. Это один из механизмов нейроадаптации, когда повышение концентрации нейромедиатора компенсируется гомеостатическими механизмами. Данный эффект носит временный характер [10].

При длительном употреблении алкоголя может развиваться дефицит дофамина, который может угрожать жизнедеятельности организма. В качестве механизма компенсации этого явления выступает усиленный синтез дофамина и подавление активности ферментов его метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы и дофамин-бета-гидроксилазы. Возникает ускоренный кругооборот дофамина: усиленный синтез – усиленный распад. При прекращении приема этанола усиленного высвобождения нейромедиатора не происходит, а усиленный синтез сохраняется. В крови и мозге накапливается дофамин, что обуславливает основные симптомы абстинентного синдрома: тревожности, напряженности, возбуждения, тремора, подъема артериального давления, ускорения пульса появления других вегетативных расстройств,

нарушения сна, возникновения психотических состояний и т.п. Выявлена прямая корреляция между степенью повышения концентрации дофамина в крови и тяжестью течения абстинентного синдрома [3].

Согласно литературным данным внутрижелудочное введение этанола дважды в сутки в дозе 3,5 г/кг на протяжении 7 дней сопровождалось снижением концентрации дофамина в коре больших полушарий, таламической области и стволе головного мозга. Увеличение сроков эксперимента до 14, 21 и 28 суток приводило также к достоверному снижению концентрации дофамина [8].

Таким образом, хроническое воздействие алкоголя сопровождается снижением уровня дофамина в головном мозге, что приводит к когнитивной дисфункции и ангедоническому состоянию отмены, что может способствовать рецидиву [17]. Также снижается количество D<sub>2</sub> рецепторов, которые в основном локализованы на ГАМК-синтезирующих клетках, что свидетельствует о вовлеченности ГАМК-ергической системы в дофаминергические нарушения у людей, злоупотребляющих алкоголем [1].

Многочисленные исследования позволили определить молекулярные мишени, через которые этанол воздействует на мозговые цепи. Тем не менее механизмы нарушения регуляции высвобождения дофамина под влиянием алкоголя *in vivo* и их взаимодействие до конца ещё не описаны [14]. Также недостаточно ясными являются сроки формирования нейромедиаторных нарушений и их региональная выраженность в динамике алкоголизации [8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агонисты дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов в фармакотерапии экспериментального алкоголизма / П. К. Анохин [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 33–39.
2. Анохина, И. П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ / И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2017. – № 2-3. – С. 15–41.
3. Анохина, И. П. Этиология и патогенез алкоголизма / И. П. Анохина // Алкоголизм: руководство для врачей / И. П. Анохина; под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. – М., 2011. – С. 65–77.
4. Богданова, И. В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы) / И. В. Богданова // Украинский вестник неврологии. – 2011. – Т. 2, № 19. – С. 5–8.
5. Бочаров, Е. В. Функциональные грани дофаминергической системы и рак (часть 1) / Е. В. Бочаров, В. Г. Кучеряну, О. А. Богачарова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61, № 3. – С. 116–126.
6. Долгополова, Т. В. Алкогольные поражения нервной системы / Т. В. Долгополова, В. А. Куташов // Молодой ученый. – 2015. – № 21. – С. 269–274.
7. Дорошенко, Е. М. Формирование фонда биогенных аминов и нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс при алкогольной интоксикации и отмене этанола : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 –

биохимия / Евгений Михайлович Дорошенко ; АН Беларуси, Ин-т радиобиологии. – Минск, 1994. – 20 с.

8. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации : монография / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 248 с.

9. 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 научно-практической конференции, Гродно, 28–29 января 2021 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2021. – С. 524–527.

10. 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.

11. Никифоров, И. И. Неврологические осложнения алкоголизма / И. И. Никифоров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Том 9, №4. – С. 95–100.

12. Неделько, Н. Ф. Некоторые аспекты танатогенеза при смерти от острой алкогольной интоксикации / Н. Ф. Неделько // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – Т. 152, № 1. – С. 42–47.

13. Costa, K. M. Dopamine / K. M. Costa, G. Schoenbaum // Curr Biol. – 2022. – Vol. 32(15). – P. 81–824.

14. Dynamical ventral tegmental area circuit mechanisms of alcohol-dependent dopamine release / M di Volo [et al.] // Eur J Neurosci. – 2019. – Vol. 50(3). – P. 2282–2296.

15. Flace, P. The Cerebellar Dopaminergic System / P. Flace [et al.] // Front Syst Neurosci. – 2021. Vol. – 15:650614.

16. Garcia-Borreguero, D. Withdrawal symptoms following dopaminergic treatment of RLS /D. Garcia-Borreguero // Sleep Med. – 2019. – Vol. 59. – P. 117–118.

17. Lallai, V. Social Isolation Blunted the Response of Mesocortical Dopaminergic Neurons to Chronic Ethanol Voluntary Intake / V. Lallai, L. Manca, L. Dazzi // Front Cell Neurosci. – 2016. – Vol.10:155.

18. Long-term consumption of alcohol exacerbates neural lesions by destroying the functional integrity of the blood-brain barrier / J. Wei [et al.] // Drug Chem. Toxicol. – 2019. – Vol. 20. – P. 1–8.

19. Most, D. Molecular basis of alcoholism / D. Most, L. Ferguson, R. A. Harris // Handb Clin Neurol. – 2014. – Vol. 125. – P. 89–111.

20. Role of Alcohol Drinking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis / B. Peng [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21(7):2316.