

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ ЦНС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Виницкая А.Г.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь

Аддиктивное влечение к наркотикам (алкоголю) развивается вследствие формирования физиологической реакции положительного подкрепления, в появлении которой задействованы специфические структуры ЦНС [1, 7, 8]. Длительный прием алкоголя вызывает необратимые нейробиологические изменения, лежащие в основе феноменов мотивации, толерантности к повторному потреблению, компульсивного поведения, симптомов алкогольного абстинентного синдрома [5, 9, 12, 17]. Накоплено достаточно фактов, доказывающих, что в основе формирования алкогольной зависимости лежат процессы адаптации мозговых структур к постоянному присутствию алкоголя [7, 8, 14, 17, 19]. К патогенетическим факторам алкоголизма также относят ряд нейрохимических эффектов этанола, обусловленных нарушениями в мозге углеводного и энергетического обменов [6], реакций катаболизма гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), как дополнительного пути продукции субстратов ЦТК [4, 5]. При прекращении поступления алкоголя возникает дефицит энергетических субстратов в нервных клетках за счет снижения поточной скорости ЦТК [5]. Полагают, что снижение в мозге содержания НАДН и НАДФН при длительной алкогольной интоксикации создает условия для развития оксидативного клеточного стресса, играющего определенную роль в формировании алкогольной абстиненции [5].

Помимо перечисленных метаболических эффектов, алкоголь значительно меняет функции нескольких нейромедиаторных систем, включая дофаминергическую (ДА), норадренергическую, ГАМК-, глутаматергическую, серотонинергическую и другие системы ЦНС [2, 3, 8, 9, 10, 14, 16].

В настоящее время определен перечень отделов головного мозга, ответственных за проявления поведенческих симптомов острой и хронической алкогольной интоксикации. По современным данным все они являются частью так называемой «системы награды», которая объединяет структуры гипоталамуса, расширенной миндалины (*extended amygdala*), центральное ядро миндалины, стриатум, гиппокамп, а также структуры мезолимбической дофаминовой системы. К последней системе морфологически относятся вентральная область покрышки (*ventral tegmental area; VTA*), прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) и префронтальная кора [1, 2, 8, 9, 20].

В обзорных работах, посвященных этой теме [1, 2, 7, 8], подкрепляющие эффекты этанола, фенамина и других наркотиков регулируются ГАМК-ергическими нейронами латерального гипоталамуса в мезолимбической дофаминовой системе. Система расширенной миндалины структурно содержит

большое количество кортиколиберина и является основой экстрагипоталамической системы кортикотропин-рилизинг гормона, влияющей на стресс-зависимое и эмоционально мотивированное поведение [8].

В 1980-1990-тых годах главное внимание исследователей было приковано к мезолимбической дофаминергической системе, как основе формирования эмоциональных положительных состояний при употреблении психоактивных веществ [1, 2, 18]. Начиная с 2000-х годов, акцент изучения механизмов, запускающих формирование синдрома зависимости от алкоголя, сместился к *ядру лозжа конечной полоски и центральному ядру миндалины*. Уточненный механизм передачи сигналов включает путь формирования нейронных связей через *базолатеральное ядро миндалины на прилежащее ядро и бледный шар* [8].

Согласно известной «*дофаминовой гипотезе*» центральным звеном формирования алкогольной зависимости являются изменения ДА-ергической нейромедиации в структурах *системы награды* [1, 2, 4, 15]. Если однократный прием алкоголя приводит к кратковременной активации ДА-ергической нейрональной активности в этих структурах, то продолжительное потребление сопровождается функциональным истощением этой нейромедиаторной системы и дефицитом дофамина. Развивающийся дефицит дофамина компенсируется усиленным синтезом нейромедиатора на фоне его ускоренного катаболизма. На этом фоне прекращение потребления алкоголя приводит к излишнему накоплению дофамина в ключевых структурах «системы награды» на фоне снижения тормозного контроля со стороны системы ГАМК. Именно эти процессы ответственны за развивающиеся клинические симптомы ААС: возбуждение, тревожность, появление вегетативных расстройств в виде ускорения пульса, подъема артериального давления и другие симптомы [1].

В настоящее время эта точка зрения дополнена многочисленными свидетельствами о сочетанной роли нескольких нейромедиаторных систем в проявлении эффектов хронической алкогольной интоксикации и ААС. Так, по последним представлениям длительное поступление алкоголя в организм сопровождается адаптивными перестройками в работе не одной, а нескольких нейромедиаторных систем ЦНС (моноаминергических, ГАМК-ергической, глутаматергической), целью которых является компенсация вызванной алкоголем дестабилизации и восстановление нейрохимического равновесия [2, 3, 11, 12, 14]. Этот адаптивный феномен проявляется в виде снижения физиологических реакций на уровне ЦНС в ответ на повторный прием алкоголя, и включает угнетение реакций катаболизма дофамина и уменьшение его выброса в синаптическую щель. Параллельно развиваются противоположные по направленности изменения тормозных (ГАМК-ергической) и возбуждающих (ДА-ергической, глутаматергической) нейромедиаторных систем [2, 3, 8, 10, 13, 14, 18, 19]. Обсуждаются также модуляторные эффекты со стороны опиоидных рецепторов и некоторых других нейромедиаторных систем [11, 14].

Прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), точнее ее медиальная часть (*shell*), традиционно рассматривалась как одна из ключевых структур в механизмах

подкрепления, в том числе и активируемых различными наркотиками [7]. Оно также является одним из ключевых ядер базальных ганглиев, входит в состав вентрального стриатума и является частью «системы награды» [20].

Согласно гипотезе, изложенной в работе Clapp P., et al (2008), в основе формирования влечения к алкоголю лежит механизм с участием дофаминергических нейронов, ядра которых находятся в вентральной области покрышки (VTA), а аксоны в прилежащем ядре. Активность ДА-ергических нейронов VTA регулируется ГАМК-ергическими нейронами прилежащего ядра и глутаматергическими путями, идущих от префронтальной коры. Дополнительным фактором выступают опиоидные пептиды, модулирующие активность метаботропных μ -опиоидных рецепторов [14] (рисунок 1).

Однократный прием алкоголя приводит к активации ДА-ергических нейронов в VTA, аксоны которых проецируют этот сигнал в прилежащее ядро. Этому эффекту предшествует снижение активности ГАМК-ергических нейронов посредством двух механизмов. Первый механизм связан с активацией этанолом синтеза β -эндорфина, который взаимодействует с μ -опиоидными рецепторами на поверхности ГАМК-ергических нейронов и снижает их активность. Вторым фактором, снижающим тормозной контроль в VTA, является выброс нейромедиатора возбуждения – глутамата на ГАМК-ергические нейроны. Снижение интенсивности ГАМК-ергического торможения в VTA активирует синтез дофамина и стимулирует активность ДА-ергических нейронов (рисунок). Полагают, выброс дофамина из вентральной области покрышки в прилежащее ядро ответственен за позитивные подкрепляющие эффекты малых доз этанола [20].

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает адаптивные изменения в нейрональной активности во многих отделах ЦНС, включая структуры «системы награды» [14]. Согласно механизму, изображенному на рисунке, прекращение приема алкоголя зависимыми пациентами сопровождается усиленным выбросом глутамата из нейронов префронтальной коры на ГАМК-ергические нейроны прилежащего ядра. Это приводит к усилению ГАМК-ергического торможения на фоне снижения выброса дофамина из VTA в прилежащее ядро. Этот механизм объясняет снижение налтрексоном (антагонист опиоидных рецепторов) интенсивности симптомов алкогольного абстинентного синдрома, за счет опиоидной регуляции активности ГАМК-ергических нейронов в прилежащем ядре [14].

Модель, предложенная Clapp P., et al (2008) объясняет сохранение влечения к алкоголю при рецидивах его потребления на фоне сформированной физической зависимости.

При повторном потреблении алкоголя происходит снижение тормозного ГАМК-ергического контроля в VTA за счет активации синтеза опиоидных пептидов, которые действуют в этом случае двояким образом: снижают выброс глутамата из нейронов префронтальной коры на ГАМК-ергические нейроны в VTA, или напрямую моделируют активность ГАМК-ергических нейронов прилежащего ядра через пресинаптические опиоидные рецепторы. Уменьшение

тормозного контроля со стороны ГАМК стимулирует выброс дофамина из этой структуры в прилежащее ядро (рисунок 1) [14].

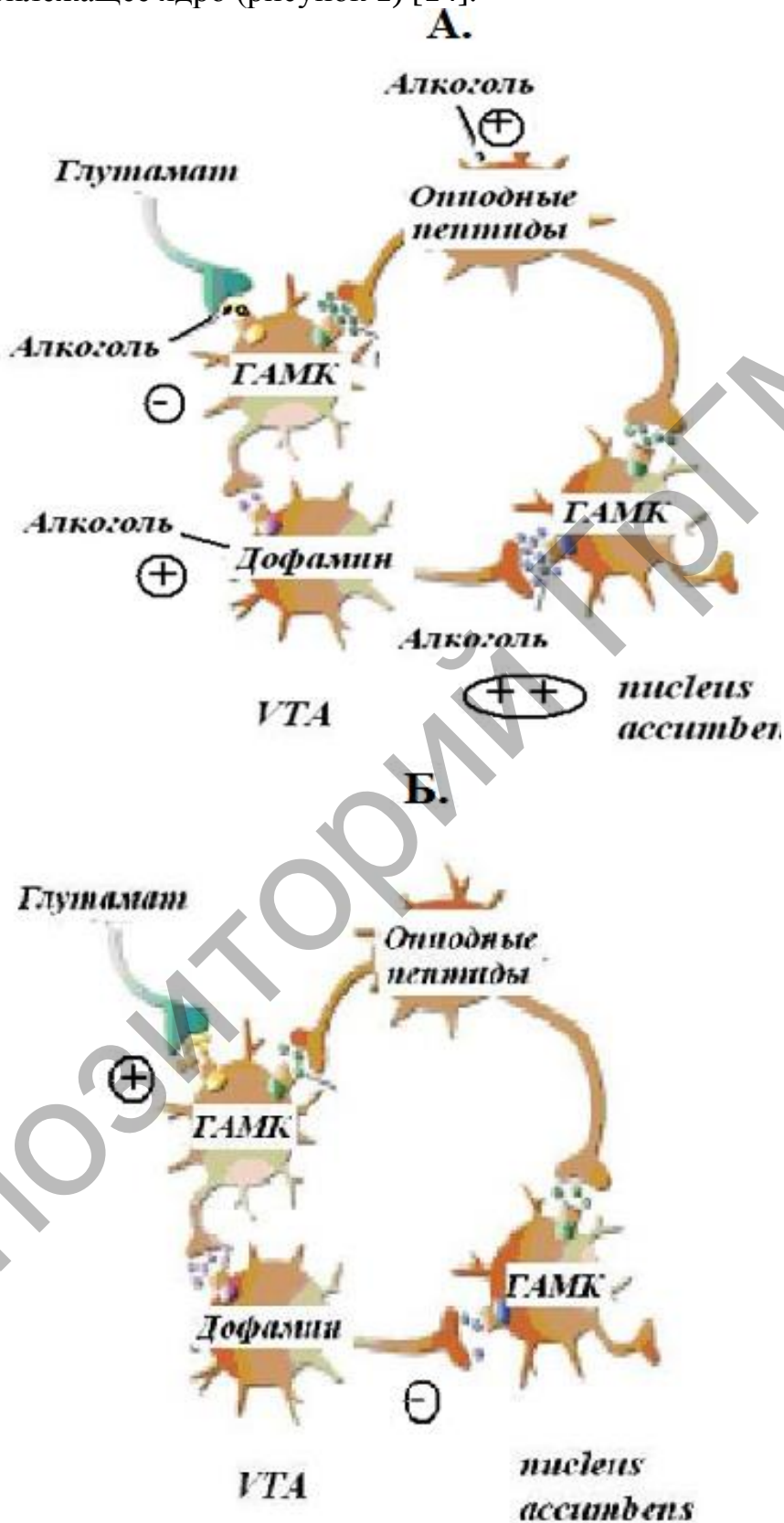


Рисунок – Состояние нейромедиаторных системы в вентральной области покрышки (VTA) и прилежащем ядре (nucleus accumbens) при острой (А.) и хронической (Б.) алкогольной интоксикации (из Clapp P., et al, (2008), [14])

Таким образом, предшествующий неконтролируемый прием алкоголя способствует развитию гиперчувствительности ДА-ергических нейронов VTA к действию алкоголя, что выражается в сохранении возбуждения в структуре более продолжительное время. Существует мнение, что сохранение высокой активности ДА-ергического проведения в VTA отвечает за риск возникновения симптомов ААС в случае повторных эпизодов отмены и способствуют рецидивам потребления алкоголя [12].

В пользу предлагаемой гипотезы свидетельствуют данные о взаимодействии этанола с различными глутаматергическими рецепторами. Так, в опыте *in vitro* этанол угнетал активность NMDA-рецепторов на изолированных нейронах гиппокампа и мозжечка [16]. В дальнейшем это исследование было повторено на других системах, включая нейроны коры больших полушарий, прилежащего ядра, структуры миндалины и VTA. Эти исследования продемонстрировали, что этанол ингибирует активность NMDA-рецепторов, не конкурируя при этом с глутаматом за место связывания с нейромедиатором. Этанол также ингибировал активность ионотропных AMPA рецепторов по неконкурентному механизму [19].

Согласно Kalivas P.W., O'Brien C. (2008), адаптивные изменения в активности глутаматергических проекций из различных отделов ЦНС (корковые структуры, миндалина, гиппокамп) в стриатум ответственны за компульсивное поведение пациентов, зависимых от алкоголя [19]. В случае с хронической алкогольной интоксикацией постоянное присутствие алкоголя в мозге приводит к длительному ингибированию глутаматных рецепторов. В этих условиях происходит адаптация нейромедиаторных систем к присутствию алкоголя и вырабатывает несколько механизмов поддержания функции рецепторов [19]. Согласно одному из них хроническая алкогольная интоксикация приводит к увеличению числа NMDA-рецепторов в гиппокампе, миндалине, коре больших полушарий грызунов за счет усиления синтеза субъединиц рецепторов. NMDA-рецепторы, полученные из патологоанатомических образцов коры больших полушарий умерших пациентов, обладали большим сродством к лигандам рецепторов [13]. Другие данные были получены Tanchuck M. A., et al (2011) на животной модели binge drinking, соответствующей длительному потреблению алкоголя в человеческой популяции [5, 11]. Хроническая алкогольная интоксикация у крыс в этой модели, вызывала уменьшение числа ГАМК_A-ергических рецепторов в VTA и прилежащем ядре, снижение их сродства к ГАМК на фоне увеличения количества и активности NMDA-рецепторов [11].

Таким образом, эффекты острой и хронической алкогольной интоксикации на нейроны структур «системы награды» оказались прямо противоположны по направленности. Ключевую роль здесь играет изменение баланса между активностью тормозной ГАМК-ергической системой и функционированием возбуждающих ДА-ергических и глутаматергических систем [14]. Помимо вышеперечисленных нейромедиаторных систем, регуляцию ДА-ергической активности в VTA осуществляют опиоидные нейропептиды и другие нейромедиаторы, включая *серотонин, норадреналин,*

эндогенные каннабиноиды [3]. Кроме этого, действие алкоголя осуществляется на уровне метаболизма нейромедиатором в нейронах и окружающих их глиальных клетках посредством модуляции активности пресинаптических метаботропных рецепторов [4, 14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина, И. П. Удовольствие и патогенез болезней зависимости / И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2018. – №. 2. – С. 22-34.
2. Востриков, В. В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости. / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 18-55.
3. Королева, С. В. Взаимодействие дофамина, серотонина и других факторов внутреннего подкрепления / С. В. Королева, А. А. Николаева, И. П. Ашмарин // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2006. – №. 4. – С. 457-469.
4. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) : монография / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Веницкая. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 244 с.
5. Лелевич, В. В. Метаболические механизмы алкогольной абстиненции (экспериментальные аспекты) / В. В. Лелевич, А. Г. Веницкая, С. В. Лелевич // Наркология – 2017. – № 11. – С. 92-106
6. Лелевич В. В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. М., 1992. 39с.
7. Нейробиологические механизмы систем награды и наказания в головном мозге при активации прилежащего ядра / М. В. Шевелева, [и соавт.] // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2013. – №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neurobiologicheskie-mehanizmy-sistem-nagrady-i-nakazaniya-v-golovnom-mozge-pri-aktivatsii-prilezhaschego-yadra> (дата обращения: 01.02.2024).
8. Шабанов, П. Д. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – №. 8. – С. 804-813.
9. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: Are they linked? / M. Heilig, [et al] // Addict Biol. – 2010. – Vol. 15, N 2. – P. 169-184. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00194.x.
10. Alele, P. E. Differential adaptations in GABAergic and glutamatergic systems during ethanol withdrawal in male and female rats / P. E. Alele, L. L. Devaud // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2005. – Vol. 29, N 6. – P. 1027-1034.
11. Assessment of GABA-B, metabotropic glutamate, and opioid receptor involvement in an animal model of binge drinking / M. A. Tanchuck, [et al] // Alcohol. – 2011. – Vol. 45, N 1. – P. 33-44. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.07.009.

12. Becker, H. C. Chapter 3 – Neurochemical mechanisms of alcohol withdrawal / H. C. Becker, P. J. Mulholland. – Handbook of Clinical Neurology, Vol. 125 (3rd series). Alcohol and the Nervous System/ E. V. Sullivan and A. Pfefferbaum, Editors. – Elsevier B.V., 2014. – P. 133-156.
13. Carpenter-Hyland, E. P. Chronic ethanol induces synaptic but not extrasynaptic targeting of NMDA receptors / E. P. Carpenter-Hyland, J. J. Woodward, L. J. Chandler // Journal of Neuroscience. – 2004. – Vol. 24. – P. 7859-7868. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1902-04.2004
14. Clapp, P. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective / P. Clapp, S. V. Bhave, P. L. Hoffman // Alcohol Res Health. – 2008. – Vol. 31, N 4. – P.310-39.
15. Different dopamine tone in ethanol high- and low-consuming Wistar rats / M. Ericson, [et al] // Addiction Biology. – 2020. – Vol. 25, N 3. – e12761. doi: 10.1111/adb.12761. Epub 2019 May 16. PMID: 31099157.
16. Hoffman, P.L. NMDA receptors in alcoholism / P.L. Hoffman // International Review of Neurobiology. – 2003. – Vol. 56. – P. 35–82. doi: 10.1016/s0074-7742(03)56002-0.
17. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome / A. Mirijello, [et al] // Drugs. – 2015. – Vol. 75, N 4. – P. 353-365. doi: 10.1007/s40265-015-0358-1.
18. Iversen, S.D. Dopamine: 50 years in perspective / S.D. Iversen, L.L. Iversen // Trends in Neurosciences. – 2007. – Vol. 30. – P. 188–193. 2007 May;30(5):188-93. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.002.
19. Kalivas, P.W. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity / P.W. Kalivas, C. O'Brien // Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 33. – P. 166–180. doi: 10.1038/sj.npp.1301564.
20. Nucleus accumbens core and pathogenesis of compulsive checking / J.B. González, [et al] // Behav Pharmacol. – 2015. –Vol. 26, N 1. – P. 200-216. doi: 10.1097/FBP.0000000000000112

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЛИКОГЕНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Виницкая А.Г., Лелевич В.В.

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

Гликоген – сложный полимер глюкозы, обнаруженный во многих тканях животных. Основные его запасы аккумулированы в печени и скелетной мускулатуре – 100-500 мкмоль и 300-350 мкмоль на грамм ткани, соответственно [2, 8, 11]. Головной мозг человека содержит гликоген в относительно небольших количествах – примерно 1 грамм, или всего 0,1% от массы тела, что в процентном соотношении в 10 раз меньше, чем в мышечной ткани, и в 100 раз меньше, чем в печеночной ткани. Тем не менее,