

## **Алкоголь, мозговая деятельность и поведение.**

Национальный институт изучения проблем алкоголизма  
Исследование и здоровье (2000)

### **Механизмы формирования алкогольной зависимости**

**Воздействие алкоголя, приводящее к интоксикации, инициирующее и способствующее продолжению употребления алкоголя, а также провоцирующее срыв во время воздержания от употребления, происходит в первую очередь из-за воздействия спиртного на мозг. Разработка стратегий по профилактике и лечению алкоголизма невозможна без тщательного изучения и глубокого понимания способов воздействия алкоголя и механизмов, лежащих в основе функционирования мозга. Эта статья не является всеобъемлющим исследованием нейробиологии алкоголизма, но приводит примеры наиболее значительных работ в этой области.**

*Ключевые слова: нейробиохемиористская теория алкогольной и наркотической зависимости; мозг; синапс; нейрон; межклеточный мессенджер; внутриклеточные сообщения; протеинкиназа; фосфорилирование; привыкание<sup>1</sup>; абстинентный синдром.*

К определенным психологическим процессам, лежащим в основе развития алкогольной зависимости и ее проявлений, относят способность к обучению, внимание, эмоции и познавательную деятельность. Мозг в нормальном состоянии для того, чтобы воспринимать окружающую действительность, оценивать значимость стимулов окружающей действительности с целью выживания и реагировать при помощи определенных образцов поведения, выполняет все эти функции одновременно. Подобные действия требуют эффективного взаимодействия между различными участками мозга, на разных уровнях этих участков. Данная статья рассматривает воздействие алкоголя на трех уровнях работы мозга: (1) синаптическом, включающим в себя передачу информации между нервными клетками (нейронами); (2) системном, представляющим интегрированное взаимодействие различных участков мозга; (3) межклеточный уровень, отвечающий за сигнальные процессы происходящие в нейронах.

#### **Воздействие алкоголя на синапс: изменение взаимодействия нейронов между собой.**

Внутри мозга каждый нейрон может взаимодействовать с множеством других нейронов. Информация передается при помощи химических мессенджеров, называемых нейротрансмиттерами. Нейрон подает сигнал, который принимают специальные протеины, называемые рецепторами, расположенные на внешней мембране других нейронов. Область контакта нервных клеток между собой называется синапс. Существует много нейротрансмиттеров, каждый из которых прикрепляется к определенному рецептору. Однако, рецептор может иметь множество подвидов. Каждый из подвидов рецептора может по-разному реагировать на нейротрансмиттер, что приводит к различному взаимодействию одного и того же нейротрансмиттера с разными областями мозга или при разном расположении одного и того же нейрона (Weiner et al.1997). Несмотря на то, что нейрон может производить один или два нейротрансмиттера,

---

<sup>1</sup> Привыкание – или сокращение степени воздействия алкоголя при повторяющемся употреблении, может стимулировать человека употреблять алкоголь в больших количествах с целью вновь ощутить первоначальных эффект.

обладать он может различными рецепторами. Таким образом, ответ нейрона на поступающую от других нейронов информацию зависит от комплекса взаимодействий различных, возможно, конфликтующих между собой, сообщений, поступающих к нейрону одновременно (Charness 1990).

Одним из самых сильных воздействий алкоголя на мозг является замедление скорости его работы за счет (1) сокращения возбудительного действия глутаматного нейротрансмиттера на глутаматный рецептор N-метил-D-аспартат и (2) увеличения подавляющего действия нейротрансмиттера гамма-аминобутированной кистоты на ГАМК<sub>A</sub> рецептор (Diamond and Gordon 1997). Именно этот вид воздействия часто характеризует алкоголь как депрессант.

Рецептор N-метил-D-аспартат и ГАМК<sub>A</sub> рецептор связаны с каналами ионов, они открывают полость в клеточной мембране и позволяют определенным ионам (электрически-заряженным атомам) проникать в клетку и влиять на ее электрический баланс (Harris 1999). К другим нейротрансмиттерам, которые изучают с целью выявления воздействия алкоголя на мозг, относят: допамин, серотонин (5-НТ) и семейство веществ, называемых опиоидными пептидами. Эти нейротрансмиттеры взаимодействуют с соответствующими им рецепторами и регулируют деятельность нейрона, к которому они принадлежат.

Давно известно, что допамин отвечает за координацию ряда действий моторики. Также допамин играет основную роль в мотивационном поведении (т.е. в реагировании на вознаграждающий стимул). Алкоголь вызывает выброс допамина в прилежащие ядро мозга, являющееся ключевым элементом группы, ответственной за формирование зависимости (Rassnick et al.1992; Brodie and Pesold 1999).

Опиоидные пептиды относятся к классу нейротрансмиттеров, которые оказывают воздействие схожее с воздействием морфина и героина. В человеческом организме опиоидные пептиды взаимодействуют с нейротрансмиттерами с целью выполнения широкого спектра психологических функций, например, контролируют боль. Высокий уровень ряда опиоидных пептидов в крови вызывает ощущение эйфории. Употребление алкоголя влияет на деятельность опиоидных пептидов, что в свою очередь приводит к усилению состояния эйфории (Roberts et al.2000). В ходе лабораторных экспериментов над животными было обнаружено, что лекарственное средство налоксон, которое подавляет деятельность опиоидных пептидов, блокирует выброс допамина в прилежащие ядро мозга и подавляет употребление алкоголя (Benjamin et al.1993).

Серотонин участвует в процессе регулирования настроения, сна, температуры тела, аппетита и ряда других психологических функций. Эксперименты на мышах, у которых в ходе генетических изменений отсутствовали подвиды рецептора серотонина, показали, что серотонин оказывает определенное влияние на уровень употребления алкоголя. Когда алкоголь активизирует специфические подвиды рецептора серотонина, он также стимулирует допаминовую активность в прилежащем ядре мозга и вызывает ощущение эйфории. Другие виды рецепторов серотонина, возможно, играют роль в формировании устойчивости к восприятию алкоголя и наркотических средств, абстинентного синдрома и интоксикации (Valenzuela 1997).

### **Алкоголь и цикл нейронных взаимодействий: обходные пути в процессе передачи информации.**

После того, как в конце 1980х годов было открыто воздействие алкоголя (в случае употребления количества, необходимого для наступления интоксикации организма) на возбуждающее действие рецептора N-метил-D-аспартат и подавляющую функцию ГАМК<sub>A</sub> рецептора, многие исследования влияния алкоголя ставили своей задачей выявление других специфических рецепторов и каналов ионов, которые могут попадать под воздействие спиртных напитков. Однако, у алкоголя нет специфического места взаимодействия с нейротрансмиттерами в мозге, как это наблюдается у ряда запрещенных

к употреблению наркотических средств. Более того, поведение человека, вызываемое состоянием алкогольного опьянения, не может быть объяснено ограниченным количеством химических реакций. Эти выводы натолкнули ученых на необходимость более детального изучения путей коммуникации нейронов, интегрирующих деятельность различных участков мозга.

### **Усиление и нейроадаптация**

Основными двумя процессами, оказывающими влияние на формирование зависимости, являются усиление и нейроадаптация. Под усилением понимается ситуация, когда вознаграждающие стимулы (например, эйфория от принятого алкоголя или наркотика) или снятие неприятного состояния (например, тревоги) увеличивает вероятность поведенческой реакции (например, употребление алкоголя или наркотиков). Нейроадаптация относится к компенсирующей приспособляемости, когда мозг пытается продолжать нормально функционировать, несмотря на присутствие алкоголя в организме. Обычно усиление и нейроадаптация проявляются одновременно и способствуют как начальной краткосрочной (острой) реакции на алкоголь или наркотик, так и долгосрочному (хроническому) желанию выпить, характеризующему зависимость. Некоторые нейроадаптационные изменения могут носить постоянный характер, вызывая не проходящее чувство дискомфорта, которое может спровоцировать рецидив даже после длительного время воздержания (Кооб, 1993).

Обычно нейроадаптации проявляется в остром приступе абстинентного синдрома<sup>2</sup>, за которым следует внезапное прекращение сильного запоя. В ответ на присутствие алкоголя в организме компенсирующие механизмы пытаются преодолеть торможение рецептора N-метил-D-аспартат с помощью увеличения его функции (повышенная регуляция). Когда алкоголь выводится из синапса комбинация сверх-регулируемой возбуждающей трансмиссии и недостаточно регулируемой подавляющей трансмиссии приводит к возникновению гипервозбудимости мозга, характерной для острого абстинентного синдрома (Литтлтон, 1998). Мозг повреждается при остром абстинентном синдроме, серьезность повреждения нарастает по мере повторения приступов синдрома (Беккер, 1998). Абстинентный синдром провоцирует в организме стрессовую реакцию, повышая в крови гормон стресса – кортизол. Избыточный уровень кортизола может убивать нейроны гипоталамуса, увеличивать риск инфекционных заболеваний, изменять процесс энергетического метаболизма, провоцировать расстройства настроения и интеллектуальной деятельности (Адинофф, 1998).

Нейроадаптация обычно рассматривается с точки зрения контрадаптации – процесса привыкания, начинающегося в ответ на острое воздействие наркотиков или алкоголя. Однако нейроадаптация включает в себя и повышение восприимчивости (чувствительности) – усиление ответной реакции на наркотик\алкоголь, следующее за повторным его введением. Если повышение восприимчивости провоцирует повышенное употребление алкоголя (или увеличивает желание употреблять алкоголь), оно может также влиять на формирование зависимости. Повышение чувствительности чаще проявляется в случае периодического употребления алкоголя или наркотика, а привыкание чаще сопровождается продолжительное употребление (Робинсон и Берридж, 1993).

---

<sup>2</sup> Острый абстинентный синдром начинается спустя 6 – 48 часов с момента последнего употребления алкоголя и проявляется в дрожи, повышенном давлении, учащенном сердцебиении и судороги. Абстинентный синдром вследствие употребления алкоголя или наркотиков также сказывается на психологическом состоянии (тревога, депрессия, желание выпить), по продолжительности это влияние может быть дольше, чем физиологические проявления синдрома, и провоцировать новое потребление алкоголя или наркотика.

Острый абстинентный синдром обладает и мотивационным эффектом (Кооб и ЛеМоаль, 1997). Неврологические структуры, отвечающие за усиление действия алкоголя и других наркотических средств могут включать в себя стандартную схему, формирующую отдельный субъект в базальных отделах переднего мозга, расширенную миндалевидную железу (Алхейд и Хеймер, 1988). Термин «расширенная миндалевидная железа» описывает несколько мелких структур рядом с базальной частью переднего мозга, схожих по клеточной структуре, функциям и нейронной связи. Эта система обладает обширной связью с отделами мозга, играющими ключевую роль в усилении и вознаграждающей реакции (Даймонд и Гордон, 1997).

У крыс, которым вводился алкоголь в период проявления абстинентного синдрома, наблюдалось нейрохимические и нейрофармакологические изменения, проявляющиеся в ГАМК<sub>A</sub>энергической, допаминэнергической и сротонергической функциях особых компонентов расширенной миндалевидной железы. Одна из основных структур, окруженных расширенной миндалевидной железой – прилежащее ядро, которое долгое время считалось отвечающим за формирование состояния эйфории вследствие употребления алкоголя или наркотиков. Другие исследования показали выборочную активацию допаминергической трансмиссии в коре прилежащего ядра в ответ на внезапное введение алкоголя или других основных наркотиков (Танда, 1997).

### **Алкоголь и молекулы: саботирование коммуникационной инфраструктуры**

Скоординированное взаимодействие между нейронами может помочь объяснить относительно временные и неочевидные черты алкоголизма, такие как острое привыкание, физические проявления абстинентного синдрома, начало усиления, которое может привести к зависимости. Однако изучение этих процессов само по себе не может способствовать полному пониманию таких долгосрочных проявлений алкоголизма, как неконтролируемая тяга к выпивке, способная стать причиной рецидива даже спустя несколько лет после излечения. Механизмы, лежащие в основе хронических последствий алкоголизма, связаны с процессом под названием межклеточная передача сигналов, когда в ответ на активацию рецепторов при помощи химических сигналов других клеток происходит внутриклеточная биохимическая реакция.

### **Некоторые элементы нормальной передачи сигналов**

Межклеточная передача сигналов связывает начальный ответ клетки на алкоголь и устойчивые изменения, происходящие в нервных функциях, схожих с отвечающими за память процессами. Эти процессы могут включать в себя активацию генов, направляющих синтез специфических протеинов, таких как компоненты рецепторов или структурные элементы внешней нейронной мембраны. Такие изменения могут усилить поток передачи информации между нейронами, помогая перекрыть линию связи активации нейротрансмиттера и поведения, вызванного употреблением алкоголя.

Межклеточная передача сигналов создает сложную систему взаимосвязей одновременно протекающих процессов. Среди стандартных тем – регулятивная роль протеинфосфорилирующих энзимов (ферментов) (например, протеинкиназа). Фосфорилирование является дополнением группы фосфатов (соединению фосфора и атомов кислорода) к молекуле. Фосфорилирование может активизировать регуляторные энзимы (например, G протеины), модифицировать функционирование ионных каналов или активизировать транскрипцию факторов, запускающую экспрессию специфических генов (Даймонд и Гордон, 1997).

Многие пути передачи сигналов используют молекулы, называемые вторичными мессенджерами. Эти молекулы могут регулировать краткосрочные реакции (например, активность ионных каналов или выделение нейротрансмиттеров) и долгосрочные процессы (например, пластичность синапса, память, способность к обучению). Некоторые G протеины могут отражаться на восприимчивости алкоголя организмом и

способствовать формированию хронической зависимости при помощи влияния на функцию кальциевых ионных каналов. Кальций сам по себе может быть вторичным мессенджером и требуется для стимулирования многих действий нейронов, включая выделение нейротрансмиттеров.

### **Влияние алкоголя на фосфорилирование протеинов**

Некоторые протеинкиназы расположены внутри нейронов, другие прикреплены к внешней поверхности их мембран, в этом случае они химически преобразовывают структуры рецепторов с целью помочь их функционированию. Определенные киназы влияют на воздействие алкоголя на различные функции рецепторов N-метил-D-аспартат и ГАМК<sub>A</sub> (Даймонд и Гордон, 1997).

Роль киназы в формировании алкоголизма изучалась при помощи техник генетической инженерии. Мутированные мыши созданы путем замены нормального гена неактивным. Трансгенные мыши создаются постоянным добавлением инородного гена, функционирующего отличным от натуральных генов животного образом.

Шукит (1998) предположил, что низкая изначальная восприимчивость к поведенческим эффектам алкоголя среди детей алкоголиков связана с увеличенным риском будущего алкоголизма, возможно, она появляется частично благодаря более быстрому развитию привыкания. Сепарация специфической киназы, взаимодействующей с ГАМК<sub>A</sub>-рецептором мышей приводит к результатам соответствующим наблюдениям Шукита за человеческим организмом (Вейнер, 1997).

Сепарация в другом виде киназы у мышей подавляет гиппокампальную функцию N-метил-D-аспартат рецептора, ухудшает развитие острого привыкания к дозам алкоголя, увеличивает восприимчивость к вызванному алкоголем успокоению и ухудшает ориентацию в пространстве. Ряд доказательств демонстрирует, что эта киназа может модулировать действие как N-метил-D-аспартат рецептора, так и ГАМК<sub>A</sub>-рецептора так, что они будут определять восприимчивость мышей к алкоголю (Яги, 1999).