

РОЛЬ ПОДКРЕПЛЯЮЩЕЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И ГЕННЫХ МУТАЦИЙ В РАЗВИТИИ АЛКОГОЛИЗМА

Поступил 22.09.12

В обзоре рассматриваются данные, опубликованные в течение недавнего периода (2003–2012 гг.) и касающиеся значения воздействий на подкрепляющую систему мозга, а также генных мутаций для развития алкоголизма. Упомянута особая роль влияний алкоголя, а также иных аддиктивных агентов и стимулов на дофаминергические нейронные системы мозга и роль изменений, происходящих при этом в структурах, относящихся к «системе вознаграждения», – прежде всего, прилежащем ядре и связанных с ним церебральных структурах. Анализируются рецепторные механизмы эффектов наркотиков (роль различных типов рецепторов дофамина и ГАМК-рецепторов). Подчеркнуто сходство влияний различных аддиктивных веществ на подкрепляющую систему мозга; упомянуты первые результаты использования глубинной стимуляции мозга для лечения алкоголизма и перспективы соответствующих подходов. Рассмотрено значение генных мутаций для формирования предрасположенности к алкоголизму, в частности мутаций, влияющих на синтез алкогольдегидрогеназ, альдегиддегидрогеназ, молекул клеточной адгезии, нейроспецифичной протеинкиназы С, рецепторов и транспортеров дофамина и норадреналина, а также некоторых регуляторных протеинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная зависимость, подкрепляющая система мозга, генетическая предрасположенность, мутации.

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголизм был и является серьезнейшей угрозой здоровью человечества. В последнее десятилетие с развитием новых методических подходов в области нейронаук, в частности нейрогенетики и технологий нейровизуализации, физиология обогатилась многими новыми фактами, проливающим свет на природу патологических зависимостей от целого ряда агентов. В результате были существенно уточнены представления о механизмах развития различных зависимостей, в том числе алкогольной. Предлагаемый обзор охватывает сведения по данному вопросу, опубликованные в доступной литературе в течение недавнего периода (2003–2012 гг.).

РОЛЬ ПОДКРЕПЛЯЮЩЕЙ СИСТЕМЫ МОЗГА В РАЗВИТИИ АЛКОГОЛИЗМА

Наркологи, психиатры, психологи едины, утверждая, что чаще всего человека «подталкивают к рюмке» алкоголя разного рода неудачи – нереализованность в какой-либо из сфер жизни, душевная пустота, неумение или невозможность занять себя, одиночество, пережитые трагедии и т. п. Таким образом, в нейробиологическом аспекте у всех этих причин есть общий корень – недостаточность естественных позитивных эмоций у человека. И тогда человек зачастую пытается восполнить недостаток положительных эмоций искусственным путём – алкоголем.

Дефицит естественных положительных эмоций связан со слабым функционированием так называемой подкрепляющей системы мозга. Её ещё называют «системой вознаграждения», или системой поощрения. Еще в 1954 г. канадские учёные Олдс и Милнер описали поведение крыс, которым вжив-

¹ Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины (Украина).

Эл. почта: panova-tatyana@mail.ru (Т. И. Панова).

ляли электроды в те или иные ядра гипоталамуса и давали возможность самостоятельно стимулировать эти ядра. Стимуляция некоторых ядер приводила к негативной реакции. Животные после однократной реализации самостимуляции больше не подходили к контактной педали, нажатие на которую обеспечивало нанесение стимула. При самостимуляции же других ядер животные нажимали на педаль до тысячи раз в час, по несколько часов подряд, не обращая внимания на пищу, воду и др. Это дало основание предположить, что в таких случаях стимулируется так называемый центр наслаждения. Поскольку процессы синаптической передачи в данных участках мозга являются в основном дофаминергическими, то господствующей стала версия, что главный химический агент, связанный с ощущением удовольствия, – дофамин. В последние десятилетия к «веществам радости» стали также относить эндорфины, энкефалины и серотонин. Дофамин интенсивно вырабатывается в ЦНС во время позитивного, соответственно субъективным представлениям человека, поведенческого опыта – секса, приёма вкусной пищи, приятных телесных ощущений, а также поступления сенсорных стимулов, ассоциированных с соответствующими ощущениями. Даже воспоминания о позитивном поощрении в прошлом могут заметно увеличивать уровень дофамина. Поэтому логичен вывод, что данный нейромедиатор используется мозгом для оценки полученного опыта и формирования мотиваций, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия. Обуславливая ощущение удовольствия, дофамин тем самым существенно влияет на процессы мотивации и обучения.

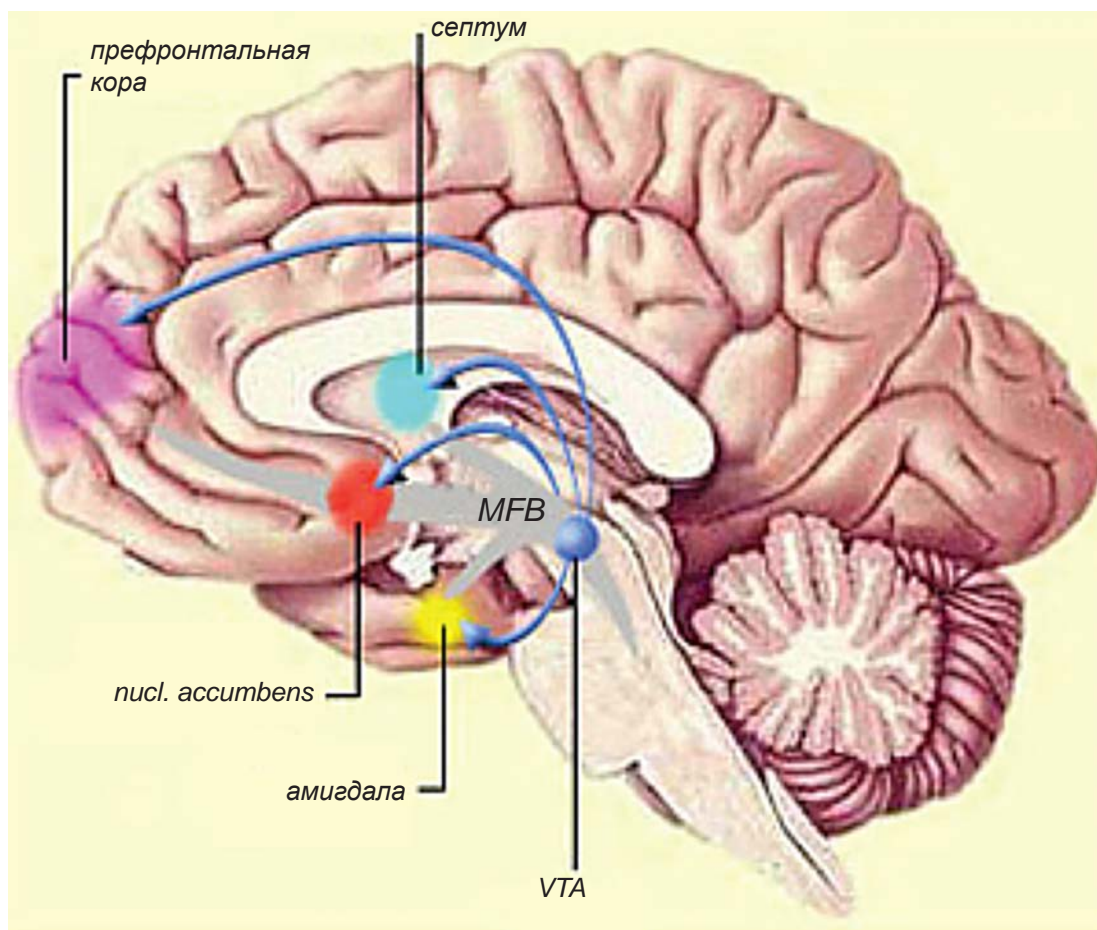
Согласно некоторым оценкам, из всех нейронов ЦНС человека только около 7000 единиц вырабатывают дофамин. Известно несколько дофаминергических ядер. Это, в частности, дугообразное ядро (*nucl. arcuatum*), нейроны которого посылают свои отростки в срединное возвышение гипоталамуса. Аксоны дофаминергических нейронов чёрной субстанции поступают в стриатум (хвостатое и чечевицеобразное ядро). Аналогичные нейроны, находящиеся в области вентральной покрышки, дают проекции в лимбические структуры и кору. Основными дофаминергическими путями являются мезэнцефало-кортикальный (мезо-кортикальный) путь, функционирование которого связано с процессами мотивации и эмоциональными реакциями, мезо-лимбический путь (формирование

чувств удовольствия, ощущения получения награды и исполнения желаний) и nigro-стриатный путь (имеющий отношение к формированию двигательной активности). Сомы нейронов всех указанных трактов – nigro-стриатного, мезо-кортикального и мезо-лимбического – образуют комплекс нейронов чёрной субстанции и вентрального поля покрышки. Аксоны этих нейронов идут вначале в составе одного крупного тракта (медиального пучка переднего мозга), а далее расходятся в различные мозговые структуры [1]. Некоторые авторы объединяют мезо-кортикальную и мезо-лимбическую подсистемы в единую систему, однако все же выделение самостоятельных мезо-кортикальной и мезо-лимбической подсистем соответственно проекциям в лобную кору и лимбические структуры мозга представляется более обоснованным.

В подкрепляющую систему мозга входят следующие основные структуры: прилежащее ядро (*nucl. accumbens*), латеральный гипоталамус, центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски (система расширенной миндалины, *nucl. bed stria terminalis*), дугообразное ядро (*nucl. arcuatus*), медиальный пучок переднего мозга, вентральная область покрышки (*VTA*), префронтальная кора и др. [1, 2] (см. рисунок).

Нейроны коры, получив и обработав информацию о чём-то приятном («вознаграждающем» стимуле), посылают сигналы в *VTA* – участок среднего мозга, нейроны которого вырабатывают дофамин. После этого дофаминергические влияния из *VTA* поступают в прилежащее ядро (*nucl. accumbens*), миндалевидный комплекс, префронтальную кору, медиальный переднемозговой пучок (*MFB*, medial forebrain bundle), перегородку (*septum*) и другие отделы мозга.

Появление многих наркотиков и этанола в крови приводит к увеличению выработки и высвобождения дофамина в мозгу в пять–10 раз, что позволяет людям, употребляющим данные агенты, получать чувство удовольствия искусственным образом. Кроме того, алкоголь еще и блокирует действие антагонистов дофамина. Если субъект продолжает «перестимулировать» свою церебральную систему поощрения, постепенно мозг адаптируется к искусственно повышаемому уровню дофамина, производя меньше указанного трансммиттера/модулятора и снижая количество дофаминовых рецепторов в системе поощрения. Это побуждает алкоголика увеличивать дозу для получения прежнего эффекта. Дальнейшее развитие химической толерантности



Некоторые ключевые компоненты церебральной «системы вознаграждения» (сайт thebrain.mcgill.ca).
MFB – медиальный пучок переднего мозга, VTA – вентральная область покрышки.

Деякі ключові компоненти церебральної „системи винагороди” (сайт thebrain.mcgill.ca).

постепенно приводит к серьезным изменениям в нейронах и других структурах мозга, а в долгосрочной перспективе наносит тяжелейший ущерб здоровью мозга в целом.

Все аддитивные вещества оказывают в целом сходное влияние на подкрепляющую систему мозга и усиливают эффекты друг друга. Например, совместное потребление кофеина и этанола приводит к тому, что предпочтение раствора этанола в питьевой воде у крыс формируется раньше, чем у животных, получавших только этанол [3].

Основываясь на данных медицинских и нейробиологических исследований и выводе о том, что любая зависимость имеет в принципе одинаковую нейробиологическую основу и общие механизмы развития, Американское общество аддитивной медицины в 2011 г. предложило дать более широ-

кое определение термину «наркомания» и включить в это понятие зависимости не только от алкоголя и психотропных веществ, но и от пищи, секса, шопинга, азартных игр и т. д. [4].

Изучая зависимости, имеющие разную этиологию, удалось установить, что общей мишенью для действия всех аддитивных веществ является в основном прилежащее ядро, находящееся в вентральном стриатуме. Эта структура выполняет важную роль посредника, усиливая эффекты наркотиков, алкоголя, пищи, секса и др. Именно прилежащее ядро в системе награды отвечает за мотивационное поведение (стремление к еде, питью, сексу и другим сильным раздражителям), реализация которого приносит удовольствие. Поскольку синапсомальные и молекулярные механизмы при действии разных аддитивных раздражителей сходны [5],

предполагается, что гедонические стимулы можно использовать для нормализации гипер- или гипосексуального поведения у людей [6].

Не отрицая важности воздействия гедонических стимулов, необходимо подчеркнуть, что они, вероятно, выступают раздражителями для подкрепляющей системы только в здоровом мозгу или на ранних этапах формирования той или иной зависимости, но совершенно утрачивают своё значение как раздражители на более поздних стадиях. Так, у крыс с уже сформированной зависимостью предпочтение алкоголя в условиях свободного выбора питья не уменьшалось ни при добавлении хинина в спиртовой раствор, ни при добавлении сахара в обычную питьевую воду [2, 7]. Это еще раз подкрепляет заключение, что добровольное потребление этанола связано с функционированием системы вознаграждения [8].

Глубинная электростимуляция мозга (140–150 с⁻¹, длительность стимула 60 мкс, ток 200 мкА в течение 1 ч) в случае локализации электрода в прилежащем ядре (т. е. в компоненте мезо-кортикальной системы вознаграждения) резко сокращала предпочтение алкоголя и его потребление у этанолзависимых крыс [9]. Подобная методика уже нашла применение в клинике при терапии разного рода зависимостей, в том числе алкогольной [10]. В данном случае у пациентов улучшались когнитивные функции, нормализовалось (ослаблялось) аддиктивное поведение и ограничивалось постоянное чувство жажды [11]. Например, у 38-летнего пациента с тяжёлой формой алкогольной зависимости после глубинной стимуляции прилежащего ядра поведение становилось менее компульсивным, более спокойным, поступки – тщательнее обдуманными, менее рискованными. Одновременно с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и использования введения меченого кислорода [¹⁵O] у него было выявлено повышение активности в областях мозга, участвующих в мониторинге действий и обеспечении поведенческого контроля, – парацигулярной и височной коре, а также в гиппокампе. После прекращения стимуляции прилежащего ядра уровень активности в указанных структурах падал [12].

Хотя этанол оказывает неспецифическое альтерирующее влияние на все клетки мозга, остаётся загадкой, почему у пренатально алкоголизированных крысят наиболее выраженные морфологические изменения (уменьшение длины дендритов и аксонов, степени ветвистости и плотности дендритных

деревьев) избирательно происходят именно в церебральных структурах системы вознаграждения – прежде всего в прилежащем ядре, но не в других структурах мозга – скорлупе, полосатом теле (его дорсолатеральном и дорсомедиальном подразделениях) [13]. Указанная особенность наблюдается несмотря на то, что между агранулярной островной корой и полосатым телом имеются хорошо выраженные связи, являющиеся компонентами мезо-кортикальной лимбической системы. Следует упомянуть, что в соответствующих экспериментах беременные самки крыс получали алкоголь в умеренных дозах – лишь 5 %-ный раствор этанола. По мнению авторов цитируемой работы, эти результаты свидетельствуют об особо важной функции прилежащего ядра в формировании соответствующей зависимости, о высокой степени напряжённости дофаминергических элементов системы вознаграждения и о токсичности дофамина в высоких концентрациях.

Вместе с тем следует признать, что о событиях, происходящих в нейронах системы вознаграждения в результате стимуляции дофаминовых рецепторов, до настоящего времени известно очень немного. Между тем, понимание молекулярных механизмов, ответственных за обучение на основе положительного опыта и за формирование зависимостей, могло бы иметь огромное практическое значение – прежде всего, для успешного лечения таких зависимостей. В связи со сказанным необходимо упомянуть результаты, которые были получены Стипанович и соавт. [14], изучавшими белок DARPP-32 (32-kDa dopamine-regulated and cyclic-AMP-regulated phosphoprotein). Этот фосфопротеин влияет на активность генов, отвечающих за мотивированное поведение. Даже незначительные изменения в структуре названного белка приводят к значительному снижению уровней мотивации и, как следствие, уменьшению влечения к алкоголю и другим аддиктивным веществам.

Белок DARPP-32 в больших количествах синтезируется нейронами прилежащего ядра и принимает участие в реагировании нейронов-целей на дофамин. В результате возбуждения дофаминовых рецепторов D1 происходит фосфорилирование белка DARPP-32 по треонину в 34-й позиции (Thr34), после чего этот фосфорилированный протеин приобретает способность подавлять активность другого белка-энзима – PP1 (multifunctional serine/threonine protein phosphatase-1). Подавление активности белка PP1, в свою очередь, приводит к изме-

нениям степени фосфорилирования многих рецепторов и ионных каналов, играющих ключевую роль в синаптической передаче нервных импульсов и в пластичности синапсов. Эти изменения происходят в цитоплазме и имеют кратковременный характер. Однако, кроме того, у белка DARPP-32 имеется еще один сайт фосфорилирования – остаток серина в 97-й позиции (Ser97). Фосфорилирование данного аминокислотного остатка служит сигналом для молекулярных систем, транспортирующих белки через ядерную мембрану. Если белок DARPP-32 фосфорилирован по Ser97, он накапливается в цитоплазме, а если нет – то транспортируется в ядро. Активация дофаминовых рецепторов, в том числе в результате действия этанола, кокаина, морфина, а также обучения крыс каким-либо поведенческим действиям с положительным подкреплением, – всё это приводит к дефосфорилированию DARPP-32 по Ser97 и, как следствие, к накоплению названного белка в ядре. В ядре, как и в цитоплазме, DARPP-32 подавляет активность полифункционального белка PP1. Прямым следствием инактивации PP1 в ядре является фосфорилирование гистона H3 (т. е. одного из ядерных белков, на который «намотана» молекула ДНК). Фосфорилирование гистона H3, в свою очередь, приводит к активации множества различных генов. Такое фосфорилирование является важным компонентом формирования долговременной памяти и влечёт за собой весьма длительные эффекты. Изменив структуру белка DARPP-32 и снизив вероятность его попадания в ядро, можно уменьшить риск привыкания к аддиктивному веществу и развития зависимости. Ген белка DARPP-32 у мышей подвергли мутации, в результате которой серин в 97-й позиции заменили аланином. В отличие от серина, аланин не может быть фосфорилирован. Таким образом, у мутантных мышей возбуждение дофаминовых рецепторов не должно было приводить к накоплению DARPP-32 в ядрах нейронов. Это предположение подтвердилось: даже под воздействием сильных наркотиков в нейронах мутантных мышей белок DARPP-32 оставался в цитоплазме и в ядро не транспортировался. Указанная мутация гена в целом существенно не влияла на поведение мышей. Они сохраняли достаточную способность к обучению. Заметные отличия выявились, однако, в тестах по оценке степени мотивированности поведения. Проверялись два варианта мотивированности – пищевой и наркотической. Мышей-мутантов и контрольных мышей обучали нажимать носом

кнопку, чтобы получить пищу или дозу аддиктивного вещества. Обе группы мышей обучались одинаково успешно, причем даже в том случае, если награда выдавалась не за каждое нажатие кнопки, а только в относительно небольшой части случаев. После этого обученным мышам предоставляли возможность нажимать на кнопку, но не давали за это никакой награды. Мыши-мутанты переставали нажимать на кнопку значительно быстрее, чем контрольные. Таким образом, следовало полагать, что степень мотивированности у них в данной ситуации была заметно ниже [14]. Результаты упомянутой работы иллюстрируют важность ключевых факторов для формирования зависимости – роли прилежащего ядра, активации дофаминовых рецепторов и уровня мотивации.

Несмотря на важнейшую роль прилежащего ядра в формировании зависимости и толерантности к алкоголю, в этом процессе участвуют и другие структуры подкрепляющей системы [8]. Например, состояние острого алкогольного абстинентного синдрома сопровождалось подавлением синтеза матричной РНК глюкокортикоидных рецепторов во многих областях мозга, связанных с системой вознаграждения, – префронтальной коре, прилежащем ядре, ложе ядра терминальной полоски. При длительном воздержании от алкоголя синтез мРНК в прилежащем ядре, вентральной части ядра ложа терминальной полоски и центральном ядре миндалина оказывался существенно сниженным [7].

В настоящее время исследователи уделяют большое внимание взаимодействию отдельных структур подкрепляющей системы и взаимодействию различных медиаторных субстанций внутри подкрепляющей системы. Так, крысам-самцам линии Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в ядро ложа конечной полоски для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл на инъекцию). Блокирование ГАМК_A-рецепторов бикикуллином, входящих натриевых ионных токов лидокаином и D1-рецепторов дофамина путем введения SCH23390 в упомянутое ядро снижало, а блокирование D2-рецепторов дофамина сульпиридом умеренно повышало интенсивность самостимуляции латерального гипоталамуса. Авторы сделали вывод, что структуры ложа конечной полоски оказывают управляющее влияние на гипоталамус и эти влияния имеют преимущественно ГАМК- и дофаминергическую природу. ГАМК обеспечивает тор-

мозгающее действие, через D1-рецепторы дофамина реализуется прямое активирующее действие на латеральный гипоталамус, а D2-рецепторы дофамина ядре ложа конечной полоски ограничивают положительные эффекты наркотиков [15].

Очевидно, что с неадекватными изменениями в нейронных цепях подкрепляющей системы связаны изменения когнитивных функций, эмоций, мотиваций и процессов принятия решений. Так, пренатальное воздействие этанола ухудшало у крыс выработку пассивного избегания в приподнятом Т-образном лабиринте, что свидетельствовало о повышенном уровне страха [16]. Степень изменений мозга коррелировала с характерным поведением алкогользависимых крыс [17]. Крысы, получавшие кофеин и комбинацию кофеина с этанолом, демонстрировали достоверно большую поведенческую активность и повышенную тревожность в тесте «открытое поле» и в так называемом суок-тесте [18]. С помощью магниторезонансной томографии у пациентов, злоупотреблявших алкоголем, было выявлено нарушение нейросетевой кроссmodalной интеграции, т. е. интеграции стимулов разной модальности, поступающих от различных сенсорных систем. Соответствующие изменения обнаруживались в нижней извилине затылочной доли, средней извилине лобной доли и верхней извилине теменной доли [19].

Усиление самостимуляции латерального гипоталамуса через вживленные электроды после внутрибрюшинного введения крысам различных веществ, в том числе этанола, считается подтверждением наличия у тестируемого вещества наркотического потенциала [20].

ВЛИЯНИЕ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ НА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К АЛКОГОЛЮ

Теория генетической предрасположенности к алкоголизму чрезвычайно популярна. При этом полагают, что мутации могут затрагивать самые разные гены, в том числе ответственные за синтез ферментов, которые обеспечивают метаболизацию этанола, за синтез ряда нейромедиаторов и синтез ферментов их катаболизма. Так, наследственная склонность к алкоголизму наблюдается при мутациях двух генов – *Adh8a* и *Adh8b*, которые у человека находятся в 13-й хромосоме и отвечают за синтез алкогольдегидрогеназ [21]. Аминокислотные

последовательности алкогольдегидрогеназ ADH8A и ADH8B, кодируемые этими двумя генами, совпадают на 86 %. Результаты кинетических исследований показали, что ADH8A метаболизирует этанол с максимальной скоростью 13.4 нмоль/мин·мг белка, в то время как ADH8B вообще не способна метаболизировать этанол. 4-Метил пиразол – классический конкурентный ингибитор алкогольдегидрогеназы – не оказывал ингибирующего действия на ADH8A. Зато фермент ADH8B обладал способностью эффективно трансформировать первичные спирты с С-С-цепочками длиной пять и более атомов углерода, а также S-гидроксиметилглутатион. И наоборот, фермент ADH8A не способен эффективно метаболизировать эти субстраты [21]. Отсутствием или низким уровнем синтеза алкогольдегидрогеназы ADH8A у ряда представителей монголоидной расы (индейцев, чукчей, эвенков и других народов Севера) объясняется высокий риск развития алкогольной зависимости в соответствующих популяциях.

Путём отбора крыс линии Вистар на протяжении 70 поколений были сформированы две линии – «пьющих» и «непьющих» крыс. Было показано, что непьющие крысы при неограниченном доступе к воде и 10 %-ному этанолу в условиях свободного выбора выпивают в сутки 0.3–0.6, а пьющие – 4.5–5.0 (первая подгруппа) или 7.0–7.5 (вторая подгруппа) г спирта на 1 кг массы тела. Кроме того, пьющие крысы быстрее приобретали толерантность к этанолу; уже через месяц после предоставления неограниченного доступа к этанолу они потребляли половину максимальной дозы [22]. У непьющих крыс была идентифицирована аллель альдегиддегидрогеназы-2 (АДГ-2). Эта аллель кодирует фермент с низким сродством к никотинамидадениндинуклеотиду (НАД+). У пьющих крыс выявлялись две аллели данного гена – аллели АДГ-1 и АДГ-3. Эти разновидности указанного фермента имеют высокое сродство к НАД+ (в четыре-пять раз выше, чем у АДГ-2). Авторы пришли к выводу, что отсутствие генетической предрасположенности к алкоголю у непьющих крыс (имеющих аллель АДГ-2) обусловлено низкой окислительной активностью данной формы фермента по отношению к митохондриальной восстановленной форме НАД+ и комплексу убихинона I. Из-за низкой способности окислять ацетальдегид в митохондриях после приёма алкоголя у непьющих крыс наблюдался «ацетальдегидный взрыв» – концентрация ацетальдегида у них после приёма аналогичных доз была в пять раз выше, чем у пьющих. Вероят-

но, развитие тяжёлого токсического эффекта ацетальдегида предотвращает дальнейшее потребление этанола непьющими крысами. Любопытно, что концентрации этанола при этом в организме как пьющих, так и непьющих крыс оказались одинаковыми. Авторы заключили, что генетически обусловленная высокая активность АДГ может являться причиной предрасположенности к потреблению больших количеств алкоголя, развитию толерантности к нему и алкоголизму [22].

Поскольку одни гены часто сцеплены с другими, то предрасположенность к алкоголизму может также коррелировать с другими характеристиками. Так, наличие аллельных вариантов гена нейронного белка клеточной адгезии (NCAM, neuronal cell adhesion molecule) связано с предрасположенностью к аутизму и склонностью к развитию зависимостей. В то же время гаплотип со сниженным количеством рецепторов NCAM характеризуется наличием врождённой защиты от развития зависимостей различных этиологий; это было обнаружено у людей и мышей. Выведена линия мышей с пониженной экспрессией гена NCAM, генетически защищённая от развития каких-либо зависимостей и политоксикоманий. Показательно, что у этих мышей уровень мотиваций снижен и они демонстрируют меньшую активность в лабиринтных тестах. Соответственно, при блокировании рецепторов NCAM антагонистами в условиях теста предпочтения места у мышей пристрастие к морфину, кокаину и амфетамину не развивалось; в лабиринте они проявляли сниженное любопытство к новым объектам. Авторы предположили, что NCAM реализует соответствующее регулирующее действие через глутаматергическую систему, поскольку ингибитор глутаминазы пролиллейцил-глицинамид уменьшал предпочтение алкоголя в тесте выбора места [23].

Вариации в 11-й хромосоме (ген *q14.2*) сопровождаются изменениями размеров и объёма структур головного мозга (измерялись параметры белого и серого вещества коры больших полушарий, мозжечка, хвостатого ядра, желудочков мозга) [24]. Это коррелировало с предрасположенностью к злоупотреблению алкоголем. Авторы в данном случае не исключают возможности непосредственной взаимосвязи упомянутых генетических вариаций (*q14.2*) и склонности к алкоголизму.

У мышей рекомбинантных инбредных линий, изначально предрасположенных к формированию зависимостей различной этиологии (по отношению к морфину, кокаину, этанолу), на основе результатов

генетического анализа были выявлены локусы количественных изменений в хромосомах 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15 и 17. Все эти локусы находятся в определенных пространственных соотношениях с локусами, ответственными за параметры функционирования дофаминергической системы (интенсивности поглощения дофамина и его связывания с рецепторами). Соответственно, у таких мышей с помощью количественной ауторадиографии было обнаружено изменение плотности транспортёров дофамина в синапсоммах. Данные изменения были общими для животных со всеми тремя упомянутыми зависимостями [5]. Все это позволило полагать, что недостаточность дофаминергических влияний мезо-кортиколимбической системы является важнейшим фактором, лежащим в основе наследственного алкоголизма [17].

Установлено, что ген, ответственный за синтез транспортёра норадреналина, сцеплен с геном, влияющим на продолжительность сна. Поэтому у мышей инбредных линий с врождённо увеличенной продолжительностью сна наблюдаются дефицит функциональной активности норадренергической системы и врождённая склонность к алкоголизму. Уровень белка-переносчика норадреналина у таких животных оказался на 30–50 % ниже, чем в норме. Авторы полагают [25], что ген транспортёра норадреналина является одним из многих возможных генетических факторов, влияющих на чувствительность организмов к этанолу.

Мутации гена, кодирующего протеинкиназу С нейроспецифичного подтипа – гамма-протеинкиназу С, – влияют на склонность к потреблению этанола и компульсивное поведение. Мыши, лишённые этого гена, в режиме свободного выбора питья потребляли в два раза больше этанола, чем контрольные, и демонстрировали повышенную импульсивность и беспокойство в сигнальных аппетит-тестах. Таким образом, протеинкиназа С гамма-подтипа может быть важным внутриклеточным посредником одного или нескольких нейрохимических путей, вовлеченных в механизм повышенной предрасположенности к алкоголизму [26].

Полиморфизм генов, ответственных за продукцию некоторых нейротрансмиттеров, в первую очередь гена, определяющего синтез дофамина, влияет на гедоническое и агедоническое поведение. Поэтому полиморфизм данных генов ассоциирован с ожирением, а также с сексуальной, алкогольной и наркотической зависимостями [6].

У мышей, предпочитающих алкоголь в условиях свободного выбора питья, изменения экспрессии

генов в миндалине выявляются примерно через неделю после начала соответствующего эксперимента, т. е. уже на начальном этапе потребления алкоголя [2]. Особенно значительно при этом усиление экспрессии гена, ответственного за синтез адапционного белка 14-3-3ξ. Независимый ПЦР-анализ подтвердил наличие значительного повышения в миндалине уровня белка 14-3-3ξ именно в период эскалации потребления алкоголя, когда мыши переходили от потребления относительно малых количеств алкоголя к высоким дозам. При этом тяга к алкоголю была так высока, что мыши становились нечувствительными к хинину, добавленному в алкоголь. Авторы считают [2], что белок 14-3-3ξ является ранее неизвестным ключевым модулятором эскалации употребления алкоголя.

Таким образом, в течение последних лет были получены ряд новых существенных фактов, позволяющих более глубоко и адекватно интерпретировать роль ряда церебральных структур, а также изменений в геноме в развитии патологической тяги к алкоголю. При этом, однако, необходимо признать, что, несмотря на значительные успехи в соответствующих исследованиях, понимание молекулярных механизмов, связанных с развитием алкоголизма, все еще остаётся весьма далёким от хотя бы относительной завершённости.

Т. І. Панова¹

РОЛЬ ПІДКРІПЛЮЮЧОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ ТА ГЕННИХ МУТАЦІЙ У РОЗВИТКУ АЛКОГОЛІЗМУ

¹Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького МОЗ України (Україна).

Резюме

В огляді розглядаються дані, опубліковані протягом нещодавнього періоду (2003–2012 рр.), щодо значення впливів на підкріплюючу систему мозку, а також генних мутацій для розвитку алкоголізму. Згадана особлива роль дії алкоголю, а також інших адиктивних агентів і стимулів на дофамінергічні нейронні системи мозку та роль змін у структурах, що відносяться до «системи винагороди», – перш за все, прилеглому ядрі та зв'язаних з ним церебральних структурах. Аналізуються рецепторні механізми ефектів наркогенів (роль різних типів рецепторів дофаміну та ГАМК-рецепторів). Підкреслена подібність впливів різних адиктивних речовин на підкріплюючу систему мозку; згадані перші результати використання глибинної стимуляції мозку для лікування алкоголізму та перспективи відповідних підходів. Розглянуто значення генних мутацій для формування схильності до алкоголізму, зокрема мутацій, що

впливають на синтез алкогольдегідрогеназ, альдегіддегідрогеназ, молекул клітинної адгезії, нейроспецифічної протеїнкінази С, рецепторів і транспортерів дофаміну та нор-адреналіну, а також деяких регуляторних протеїнів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. J. E. Robinson, A. E. Agoglia, E. W. Fish, et al., “Mephedrone (4-methylmethcathinone) and intracranial self-stimulation in C57BL/6J mice: Comparison to cocaine,” *Behav. Brain Res.*, **234**, No. 1, 76-81 (2012).
2. H. M. Lesscher, J. M. Houthuijzen, M. J. Groot Koerkamp, et al., “Amygdala 14-3-3ξ as a novel modulator of escalating alcohol intake in mice,” *PLoS One*, **7**, No. 5 (2012).
3. Е. О. Кучер, А. Ю. Егоров, Е. В. Филатова и др., “Влияние длительного потребления этанола и кофеина на предпочтение алкоголя и поведение крыс-самцов”, *Наркология*, № 3, 28-31 (2012).
4. D. E. Smith, “The process addictions and the new ASAM definition of addiction,” *J. Psychoactive Drugs*, **44**, No. 1, 1-4 (2012).
5. K. J. Gill and A. E. Boyle, “Genetic influences on drug-induced psychomotor activation in mice,” *Gen. Brain Behav.*, **7**, No. 8, 859-868 (2008).
6. K. Blum, T. Werner, S. Carnes, et al., “Sex, drugs, and rock ‘n’ roll: hypothesizing common mesolimbic activation as a function of reward gene polymorphisms. Review,” *J. Psychoactive Drugs*, **44**, No. 1, 38-55 (2012).
7. L. F. Vendruscolo, E. Barbier, J. E. Schlosburg, et al., “Corticosteroid-dependent plasticity mediates compulsive alcohol drinking in rats,” *J. Neurosci.*, **32**, No. 22, 7563-7571 (2012).
8. R. Yaka, K. C. Tang, R. Camarini, et al., “Fyn kinase and NR2B-containing NMDA receptors regulate acute ethanol sensitivity but not ethanol intake or conditioned reward,” *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **27**, No. 11, 1736-1742 (2003).
9. M. B. Henderson, A. I. Green, P. S. Bradford, et al., “Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats,” *Neurosurg. Focus*, **29**, No. 2, E12 (2010).
10. T. F. Münte, H. J. Heinze, and V. Visser-Vandewalle, “Deep brain stimulation as a therapy for alcohol addiction,” *Current Top. Behav. Neurosci.*, No. 13, 709-727 (2012).
11. J. Kuhn, T. O. Gründler, R. Bauer, et al., “Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring,” *Addict. Biol.*, **16**, No. 4, 620-623 (2011).
12. U. J. Müller, V. Sturm, J. Voges, et al., “Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases,” *Pharmacopsychiatry*, **42**, No. 6, 288-291 (2009).
13. J. P. Rice, L. E. Suggs, A. V. Lusk, et al., “Effects of exposure to moderate levels of ethanol during prenatal brain development on dendritic length, branching, and spine density in the nucleus accumbens and dorsal striatum of adult rats,” *Alcohol*, **46**, No. 6, 577-584 (2012).
14. A. Stipanovich, E. Valjent, M. Matamalas, et al., “A phosphatase cascade by which rewarding stimuli control nucleosomal response,” *Nature*, **453**, No. 7197, 879-884 (2008).
15. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, А. В. Яклашкин, “Значение системы ГАМК и дофамина в ядре ложа конечной полоски

- для подкрепляющих эффектов наркогенов опиоидной и неопиоидной структуры на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс”, *Наркология*, № 1, 36-43 (2011).
16. K. I. Ohta, H. Sakata-Haga, and Y. Fukui, “Prenatal ethanol exposure impairs passive avoidance acquisition and enhances unconditioned freezing in rat offspring,” *Behav. Brain Res.*, **234**, No. 2, 255-258 (2012).
 17. A. V. Droblenkov and N. R. Karelina, “Activation of programmed cell death and degenerative changes of neurons of mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of inherited alcohol addiction,” *Morfologiya*, **141**, No. 1, 16-22 (2012).
 18. Е. О. Кучер, А. Ю. Егоров, Е. В. Филатова и др., “Сочетанное употребление кофеина и этанола увеличивает предпочтение алкоголя у самок крыс”, *Наркология*, № 12, 37-40 (2010).
 19. P. Maurage, F. Joassin, P. Philippot, et al., “Disrupted regulation of social exclusion in alcohol-dependence: an fMRI study,” *Neuropsychopharmacology*, **37**, No. 9, 2067-2075 (2012).
 20. П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, В. А. Корнилов, “Динамика самостимуляции латерального гипоталамуса при введении психоактивных веществ в возрастающих дозах (форсированном введении веществ)”, *Наркология*, № 10, 10-15 (2009).
 21. M. J. Reimers, M. E. Hahn, and R. L. Tanguay, “Two zebrafish alcohol dehydrogenases share common ancestry with mammalian class I, II, IV, and V alcohol dehydrogenase genes but have distinct functional characteristics,” *J. Biol. Chem.*, **279**, No. 37, 38303-38312 (2004).
 22. M. E. Quintanilla, Y. Israel, A. Sapag, et al., “The UChA and UChB rat lines: metabolic and genetic differences influencing ethanol intake. Review,” *Addict Biol.*, **11**, Nos. 3/4, 310-323 (2006).
 23. H. Ishiguro, J. P. Gong, F. S. Hall, et al., “Association of PTPRB gene polymorphism with drug addiction,” *Am. J. Med. Gen. Ser. B, Neuropsychiat. Gen.*, **147**, No. 7, 1167-1172 (2008).
 24. D. Boutte, V. D. Calhoun, J. Chen, et al., “Association of genetic copy number variations at 11q14.2 with brain regional volume differences in an alcohol use disorder population,” *Alcohol*, **46**, No. 6, 519-527 (2012).
 25. H. M. Haughey, A. L. Kaiser, T. E. Johnson, et al., “Norepinephrine transporter: a candidate gene for initial ethanol sensitivity in inbred long-sleep and short-sleep mice,” *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **29**, No. 10, 1759-1768 (2005).
 26. B. J. Bowers and J. M. Wehner, “Ethanol consumption and behavioral impulsivity are increased in protein kinase C gamma null mutant mice,” *J. Neurosci.*, **21**, No. 21, RC180 (2001).