

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ХРОНИЧЕСКАЯ АЛКОГОЛИЗАЦИЯ И ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков, В. В. Ковтун¹

Алкоголизм — одна из наиболее распространенных токсикоманий — является важной медикобиологической и социальной проблемой. Многие аспекты алкоголизма остаются не ясными, например, природа формирования алкогольной мотивации, психической и физической зависимости, абстинентного синдрома, механизмы нарушения поведения и памяти при злоупотреблении алкоголем и др.

Хроническое употребление алкоголя вызывает нейробиологические изменения, лежащие в основе толерантности, физической и психической алкогольной зависимости, морфологические и функциональные изменения в большинстве, если не всех, мозговых структур, негативно сказывается на познавательных функциях мозга. В основе алкогольной зависимости лежат процессы нейроадаптации к повторным воздействиям алкоголя, которые вносят вклад в формирование и проявление синдрома отмены. Отсутствие равновесия между стимулирующими и угнетающими нейротрансмиттерами — наиболее яркий результат нейродезадаптации, вызванной хроническим потреблением этанола.

Длительная алкогольная интоксикация приводит к изменению функций большинства систем организма, в том числе к нарушению практически всех нейромедиаторных процессов. Медиаторные системы, будучи специализированными на выполнении автономных специфических функций, объединены сложными взаимоотношениями, возбуждение рецепторов в одной системе сопровождается усилением или ослаблением рецепторной активности в других [5].

На нейрохимическом уровне потребление этанола влияет на функцию ГАМК-ергической, глутаматергической, адренергической, серотонинергической, дофаминергической, холинергической и опиоидной систем мозга [2, 4, 6, 27, 28, 41, 48]. Этанол может непосредственно затрагивать эти системы или изменять взаимоотношения между ними. При широкой представленности ГАМК-ергической системы во всех мозговых структурах изменения ее активности могут затрагивать функцию большинства нейротрансмиттерных систем. Это предполагает наличие связи между нейроадаптивными механизмами, лежащими в основе развития алкогольной зависимости, функциональными и

структурными изменениями нервной ткани, вызванными хроническим потреблением алкоголя.

ГАМК-ергическая система, по мнению большинства авторов, играет значительную роль в развитии алкоголизма, так как является одной из основных точек приложения этанола при возникновении его психотропных эффектов [21].

Известно, что этанол способен напрямую связываться с белковым комплексом ГАМК-рецептора [4, 40]. Влияние этанола на нейрохимические процессы мозга и его непосредственные нейротропные эффекты (анксиолитический, успокаивающий, миорелаксирующий и др.) сопровождаются дозо- и времязависимыми поведенческими нарушениями [8, 14]. Высокие дозы этанола скорее оказывают успокаивающее (снотворное) действие, подобное барбитуратам [22], при этом отмечается резкое снижение активности глутамат-трансферазы и ГАМК-2-оксиглутаратаминотрансферазы и увеличение содержания ГАМК.

Однократный прием алкоголя облегчает ГАМК-ергическую передачу в ЦНС путем прямого взаимодействия с гамма-субъединицей белкового комплекса ГАМК_A-рецептора [26], уровень ГАМК в мозге при этом возрастает. Показано, что этанол способен непосредственно увеличивать концентрацию ГАМК в некоторых нейронах, прежде всего, чувствительных к агонистам бензодиазепиновых рецепторов, например, золпидему. Другая часть нейронов, обычно не демонстрирующая этанолзависимого повышения внутриклеточного уровня ГАМК, отвечала аналогично при совместном введении этанола с агонистом β-адренорецепторов изопротеренолом. Предполагается, что кроме адренергического есть и другие вспомогательные механизмы, позволяющие этанолу модулировать ответы ГАМК в нейронах мозга [43]. Точно также влияние этанола на другие медиаторные системы может быть опосредовано через изменение метаболизма ГАМК. В частности, ГАМК оказывает угнетающее влияние на дофаминергические механизмы в нигростриатной системе и других структурах [41].

Напротив, хроническое потребление алкоголя приводит, как правило, к ослаблению ГАМК-ергической передачи и снижению общей активности ГАМК-ергической системы, что связано с трансформацией ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса, в частности, структурными вариациями субъединиц ГАМК_A-рецептора на уровне РНК в клетках коры головного мозга [12, 18] и снижением его чувствительности к эндогенным лигандам [42]. Так, исследование

¹ Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ (зав. — проф. И. Н. Тюренков), Волгоградской медицинской академии, г. Волгоград, 400001, ул. Пугачевская, 3.

соотношения подтипов ГАМК_A-рецепторов (α_1 , α_2 , α_3) у алкоголиков в лобной и моторной зонах коры головного мозга показало относительное увеличение концентрации α_1 субъединицы ГАМК_A-рецепторов в обеих зонах, но преимущественно в лобной зоне коры при неосложненном алкоголизме и в моторной зоне — при алкоголизме, осложненном циррозом печени [23]. Исследование, выполненное на трупном человеческом материале (кора лобных долей) показало достоверное увеличение представительства β_3 -субъединицы ГАМК_A-рецептора и тенденцию к увеличению α_1 субъединицы, что обусловлено преимущественным повышением концентрации РНК, ответственной за синтез α_1 и α_3 субъединиц ГАМК_A-рецепторного комплекса [13]. У крыс, хронически употребляющих алкоголь (40 дней), отмечается существенное повышение уровня α_4 субъединицы ГАМК_A-рецепторов в гиппокампе без существенного изменения количества других субъединиц рецептора [30]. Представленные данные свидетельствуют о возможности различий между человеком и животными в процессах “перестройки” ГАМК_A-рецепторов при формировании алкогольной зависимости. Это может быть связано и с различиями в длительности употребления алкоголя [31].

Половая принадлежность также играет определенную роль в формировании адаптационных процессов ГАМК_A-рецепторов, вызываемых хронической алкоголизацией [11]. Изучение эмбриональных эффектов этанола показывает, что алкоголь влияет на формирование ГАМК-ергической регуляции гипоталамо-гипофизарной системы различно в зависимости от пола животного. В последующем формируется более выраженная уязвимость ГАМК-ергической системы мужских особей, что проявляется снижением способности бикаулина блокировать высвобождение гормона роста и изменением чувствительности ГАМК_A-рецепторов к активирующим или угнетающим влияниям. Женские особи менее чувствительны к бикаулину в период ранней половой зрелости и, в отличие от самцов, нечувствительны к мусцимолу и бикаулину в половозрелом возрасте [7].

Через ГАМК_A-рецепторы, имеющиеся во многих областях мозга, опосредуется большинство эффектов этанола, включая поведенческие: моторная дискоординация, анксиолитическое и успокаивающее действие. Выраженность этих эффектов может изменяться под действием эндогенных модуляторов ГАМК_A-рецепторов типа нейроактивных стероидов, что определяет также и индивидуальные различия в чувствительности к этанолу [18]. В частности, показано, что нейростероид — модулятор функции ГАМК_A-рецепторов в мозжечке и гиппокампе (5 α -pregnan-3 α -ol-20-one) может играть важную роль в регулировании потребности в алкоголе и формировании алкогольной зависимости. Предполагается, что нейростероиды могут взаимодействовать и становиться обязательным участ-

ком ГАМК_A-рецепторов, активизируя их [29]. Степень чувствительности к этим веществам может влиять на уровень потребления этанола и формирование алкогольной зависимости [18].

Участие ГАМК/бензодиазепинового рецепторного комплекса в действии этанола подтверждает изучение эффектов агониста бензодиазепиновых рецепторов RO 15 – 4513 [15, 20] и свидетельствует о возможном усилении этанолом анксиолитических эффектов бензодиазепинов [10, 32].

Эффекты этанола, опосредуемые через ГАМК-ергическую систему, разнообразны, это в частности, участие в формировании судорожной предрасположенности, двигательные и ориентировочно-исследовательские нарушения, мнестические и поведенческие расстройства и т.д.

Патогенез двигательных расстройств при хроническом алкоголизме, например, болезнь Геттингтона с двигательными и поведенческими расстройствами, включает ГАМК-ергическую, дофаминергическую системы и систему глутамата, хотя точная роль каждой из них не ясна. Многократное воздействие этанола не приводит к тотальному снижению судорожного порога, скорее наблюдаются более тонкие изменения в механизмах возбудимости ЦНС. В частности, отмечается снижение функциональной активности ГАМК_A-рецепторов и повышение активности NMDA-рецепторов [17].

Острое алкогольное опьянение нарушает формирование памятного следа у людей и лабораторных животных. Большинство исследований по изучению поведенческих реакций животных указывают на то, что амнестический эффект алкоголя связан прежде всего с его преимущественным повреждающим воздействием на структуры гиппокампа. Длительный прием алкоголя приводит к подавлению ГАМК-ергической передачи, что в значительной степени определяет развитие амнезии при алкоголизме [9, 37].

Этанол усиливает опосредованное через ГАМК_A-рецептор торможение, но это происходит не во всех областях и не во всех типах клеток в пределах одной области. Предложено понятие критической массы нейронов, активация которых необходима для проявления того или иного эффекта [16]. Центральные эффекты этанола могут опосредоваться через NMDA- и ГАМК_A-рецепторы в определенных лимбических структурах мозга. Так, проведена оценка степени вовлеченности NMDA- и ГАМК-рецепторов, расположенных в различных лимбических областях, в осуществлении эффектов этанола на модели экспериментального алкоголизма у крыс. Введение агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола полностью блокировало эффекты этанола, если он вводился в n. accumbens или миндалину, но не оказывало никакого эффекта при введении в окололимбические отделы коры. Введение дополнительно неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов МК-801 в n. accumbens усиливало

действие мусцимола [19]. Алкогольная зависимость сопровождается снижением числа ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов только в некоторых областях коры головного мозга в пределах париетального лепестка (лобной, париетальной и теменной коры). Эти данные свидетельствуют о том, что имеется региональная изменчивость распределения ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, а это может служить объяснением избирательного негативного (поражающего) действия алкоголя на клетки коры головного мозга [24].

При исследовании плотности распределения бензодиазепиновых рецепторов в различных отделах коры головного мозга у больных алкоголизмом показано значительное снижение объема распределения бензодиазепиновых рецепторов в нескольких корковых областях, в первую очередь в поясной извилине, средней лобной извилине, левой затылочной области коры и мозжечке. Эти результаты могут указывать либо на токсический эффект алкоголя на бензодиазепиновый рецепторный комплекс, либо на исходно имеющиеся нарушения, являющиеся фактором риска развития алкоголизма [6].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают, что многие препараты, взаимодействующие с комплексом ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов, способны модулировать эффекты этанола. Так, показано, что пикротоксин, блокирующий хлорный канал ГАМК_A-рецепторов, введенный в вентральную тегментальную область, уменьшал потребление этанола у крыс с экспериментальным алкоголизмом. Эффект пикротоксина был значительно снижен при совместном введении с мусцимолом. При этом мусцимол на потребление этанола влияния не оказывал. Бикукуллин (блокатор ГАМК_A-рецепторов) при введении в ту же область вызывал сопоставимое с пикротоксином снижение потребления этанола. Пикротоксин, вводимый в другие зоны ЦНС, не влиял на потребление этанола. Эти результаты указывают на то, что клеточные механизмы, регулирующие чувствительность к алкоголю в вентральной тегментальной области, являются ГАМК-зависимыми и опосредуются через ГАМК_A-рецепторы [33].

В последнее время выведены линии крыс, чувствительные к этанолу. При сравнении двух линий крыс с низкой и высокой чувствительностью к алкоголю с точки зрения центральных механизмов возбуждения-торможения, генетических отличий между линиями и механизмов действия этанола показано, что между двумя линиями животных имеются генетически детерминированные различия в плотности и свойствах бензодиазепиновых участков связывания в структуре ГАМК_A-рецепторов в различных областях мозга [25, 39]. Крысы, обладающие высокой чувствительностью к алкоголю, более чувствительны и к веществам, влияющим на ГАМК-бензодиазепиновый комплекс, — бензодиазепинам и барбитуратам [44].

В экспериментах на крысах изучены эффекты бензодиазепинов на потребление и предпочтение этанола. Показано, что мидазолам увеличивал потребление крысами алкоголя, как имевшими, так и не имевшими предварительного доступа к алкоголю. Подобный эффект наблюдался также при использовании диазепамы и хлордизепоксида. Увеличение предпочтения алкоголя, вызванное мидазоламом, блокировалось предварительным введением антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила, который сам не оказывал влияния на потребление алкоголя крысами. Эти результаты свидетельствуют о том, что бензодиазепины, взаимодействуя с ГАМК_A-рецепторным комплексом, могут облегчать формирование алкогольной зависимости [38].

На основании имеющихся данных о способности ряда препаратов, действующих на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, модулировать эффекты этанола делается вывод о потенциальной возможности их использования для купирования алкогольной зависимости, так как при резком прекращении приема алкоголя на их фоне синдром абстиненции протекает в более мягкой форме. Показано, что полная замена алкоголя при алкогольной зависимости возможна некоторыми ГАМК-миметическими препаратами, действующими на различные участки в пределах ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса (диазепам, пентобарбитал, некоторые нейростероиды), оксибутиратом натрия, антагонистами NMDA-рецепторов (дицилпин) и др. Предполагается, что комбинация препаратов с различным механизмом действия может быть более эффективной в качестве замены этанола (или для подавления его эффектов), чем использование их в отдельности [22]. Обращается внимание на потенциальную возможность применения оксибутирата натрия, который используется для лечения ряда психических расстройств, например, неврастении и нарколепсии, для снижения патологического влечения к алкоголю и уменьшения количества принимаемого алкоголя. Однако этот препарат сам может вызывать развитие зависимости, вмешиваясь в метаболизм алкоголя [34], поэтому он должен применяться кратковременно (в период “отмены”).

Учитывая важную роль ГАМК-ергической системы в механизмах развития алкогольной зависимости и психотропных эффектов этанола, целесообразно использование ГАМК-ергических препаратов в комплексной терапии алкоголизма. Восполнение дефицита ГАМК или использование ГАМК-позитивных веществ рассматривается как патогенетический компонент купирования абстинентного синдрома, так как при этом наблюдается ослабление функции системы ферментов обмена ГАМК и снижение уровня ГАМК в мозге.

Действие ноотропов можно рассматривать с точки зрения симптоматического и патогенетического воздействия: они улучшают трофику и метаболизм нервных клеток, поврежденных действием алкоголя [35].

Однако использование пираретама в дозах ниже 1,2 г оказывается неэффективным [36]. Препарат оказался действенным лишь в дозах 5 – 6 г/сут и был активен в комплексном лечении, в основном, у пациентов с соматогенными проявлениями абстинентного синдрома [1]. Пираретам вне абстиненции эффективен, если у больного отмечаются повышенная утомляемость, чувство апатии и тревоги, общее снижение активности. Менее заметны результаты в отношении раздражительности и патологического влечения к алкоголю [2].

Фенибут (в суточной дозе не менее 1 – 1,2 г) оказывает выраженный терапевтический эффект у больных, страдающих хроническим алкоголизмом. При этом отмечается уменьшение тревожного беспокойства, чувства внутреннего напряжения, неврастеноподобных проявлений, улучшение сна, ускорение исчезновения вегетативных нарушений, сокращение длительности алкогольной абстиненции. К преимуществам препарата относятся мягкое транквилизирующее действие, практически отсутствие побочных эффектов и противопоказаний.

Применение пикамилаона (никотиноил-ГАМК) у больных алкоголизмом приводило к купированию многих симптомов абстинентного синдрома, особенно вялости, разбитости, слабости, суетливости, тревожности. При отсутствии специфического влияния препарата на выраженность влечения к алкоголю имеется четкая тенденция к ремиссии вегетоневротических и эмоциональных расстройств. При сравнении с пираретамом отмечается более выраженный психостимулирующий эффект, препарат быстрее и полнее нормализует поведение больных, уменьшает растерянность, тревогу, беспокойство, но в меньшей степени восстанавливает мнестические функции [3].

Для разработки тактики и практических рекомендаций по использованию ГАМК-ергических средств с учетом индивидуальных особенностей и характера взаимоотношений различных медиаторных систем в зависимости от периода становления алкогольной зависимости требуется более детальный и глубокий подход к анализу имеющихся данных.

Таким образом, вещества с ГАМК-ергическим компонентом оказывают модулирующее действие на реализацию фармакодинамических эффектов этанола, формирование толерантности и алкогольной зависимости. Однако арсенал этих средств ограничен, а потенциальные возможности имеющихся препаратов используются далеко не полностью. В связи с изложенным целесообразен поиск препаратов с ГАМК-позитивным механизмом действия для лечения алкоголизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Иванец, А. Л. Игонин и др., *Клиническое значение препарата ноотропил*, Москва (1976), 133 – 143.

2. Н. Н. Иванец, *Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психоактивным веществам*, Москва (1997), сс. 3 – 10.
3. Г. В. Ковалев, *Ноотропные средства*, Ниж.-Волж. кн. из-во, Волгоград (1990).
4. Х. Роммельспахер, *Pharmamedicum (Пер. с нем.)*, № 3, 5 – 7 (1994).
5. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецептуры физиологически активных веществ*, Семь ветров, Волгоград (1999).
6. A. Abi-Dargham, J. H. Krystal, S. Anjilvel, et al., *Am. J. Psychiatry*, **155**(11), 1550 – 1555 (1998).
7. K. Blaine, G. A. S. More, and S. Conway, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **23**(10) 1681 – 1690 (1999).
8. A. P. Bowen, G. J. Gatto, and K. A. Granting, *Behav. Pharmacol.*, **8**(4) 339 – 352 (1997).
9. N. A. Buckley, A. H. Dawson, I. M. Whyte, and D. L. O'Connell, *BMJ*, **310**(6974), 219 – 221 (1995).
10. A. Daderman and L. Lidberg, *Lakartidningen.*, **96**(9), 1005 – 1007 (1999).
11. L. L. Devaud, J. M. Fritschy, and A. L. Nextday, *Brain Res.*, **796**(1 – 2), 222 – 230 (1998).
12. L. L. Devaud, J. M. Fritschy, W. Sieghart, and A. L. Nextday, *J. Neurochem.*, **69**(1), 126 – 130 (1997).
13. P. R. Dodd and J. M. Lewohl, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **844**, 50 – 58 (1998).
14. M. J. Eckardt, S. E. Record, G. L. Gessa, et al., *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**(5), 998 – 1040 (1998).
15. G. I. Elmer, and F. R. George, *Clin. Exp. Res.*, **19**(2), 490 – 495 (1995).
16. C. L. Faingold, P. N'Gouemo, and A. Riaz, *Prog. Neurobiol.*, **55**(5), 509 – 535 (1998).
17. Greeting., L. M. Veatch, and J. L. Diaz-Granados, *Psychopharmacology Berl.*, **139**(1 – 2), 145 – 153 (1998).
18. A. C. Grobin, D. B. Matju, L. L. Devaud, and A. L. Nextday, *Psychopharmacology Berl.*, **139**(1 – 2), 2 – 19 (1998).
19. C. W. Hodge and A. A. Cox, *Psychopharmacology Berl.*, **139**(1 – 2), 95 – 107 (1998).
20. H. L. June, M. W. Eggers, C. Warren Reese, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **350**(2 – 3), 151 – 158 (1998).
21. E. R. Korpi, Uusi-Oukari, E. Castren, et al., *Alcohol.*, **9**, 225 – 231 (1992).
22. W. Kostowski and P. Bienkowski, *Alcohol.*, **17**(1), 63 – 80 (1999).
23. J. M. Lewohl, D. I. Elevating Cock, and P. R. Dodd, *Brain Res.*, **751**(1), 102 – 112 (1997).
24. A. R. Lingford-Hughes, Pound Jacket, S. Gacinovic, et al., *Br. J. Psychiatry*, **173**, 116 – 122 (1998).
25. Y. Liu and R. A. Deitrich, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **60**(4), 793 – 801 (1998).
26. H. Luddens and E. R. Korpi, *Psychiatr. Res.*, **29**(2), 77 – 94 (1995).
27. W. J. McBride and T. K. Li, *Crit. Rev. Neurobiol.*, **12**(4), 339 – 369 (1998).
28. W. J. McBride, J. M. Murphy, and S. Ikemoto, *Behav. Brain Res.*, **101**(2), 129 – 52 (1999).
29. A. K. Mehta and M. K. Ticku, *Brain Res.*, **805** (1 – 2), 88 – 94 (1998).
30. D. B. Metju, L. L. Devaud, J. M. Fritschy, et al., *J. Neurochem.*, **70**(3), 1160 – 1166 (1998).
31. H. Mitsuyama, K. Y. Little, W. Sieghart, and L. L. Devaud, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**(4), 815 – 822 (1998).
32. J. M. Nichols, F. Martin, and K. C. Kirkby, *Psychopharmacology Berl.*, **112**(4), 475 – 482 (1993).
33. K. L. Nowak, W. J. McBride, L. Lumeng, et al., *Psychopharmacology Berl.*, **139**(1 – 2), 108 – 116 (1998).

34. F. Poldrugo and G. Addolorato, *Alcohol of alcohol.*, **34**(1), 15 – 24 (1999).
35. J. Reynaert, *32ed Intern. Congr. on alcoholism and drugs dependence*, Warsaw (1978), 23 – 25.
36. G. M. Rudenko, *2 Internat. Symp. on nootropic drugs*, Mexico (1981), 121 – 124.
37. A. E. Ryabinin, *Psychopharmacology Berl.*, **139**(1 – 2), 34 – 43 (1998).
38. A. X. Soderpalm and S. Hansen, *Psychopharmacology Berl.*, **137**(3), 215 – 222 (1998).
39. R. J. Thielen, W. J. McBride, E. Chernet, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **57**(4), 875 – 882 (1997).
40. M. Uusi-Oukari and E. R. Korpi, *Neurochem. Res.*, **14**, 733 – 739 (1989).
41. I. L. Waddington and A. I. Gross, *Nature (Lond.)*, **276**, 618 – 620 (1978).
42. C. H. Wu, A. Frostholm, A. L. De Blas, and A. Rotter, *J. Neurochem.*, **65**(3), 1229 – 1239 (1995).
43. X. Yang, D. J. Knapp, and H. E. Criswell, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**(8), 1655 – 1661 (1998).
44. Y. Yildirim, L. Niemi, G. Wong, et al., *Pharmacol. Toxicol.*, **80**(1), 44 – 48 (1997).

Поступила 13.11.2000

CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION AND GABAergic SYSTEM

L. E. Borodkina, I. N. Tyurenkov and V. V. Kovtun

Pharmacology and Biopharmacy Chair, Department of Postgraduate Medical Training,
Volgograd State Medical Academy, ul. Pugachevskaya 3, Volgograd, 400001 Russia