

М.Г. Жвания, Н.Д. Джапаридзе, Л.К. Гелазония, Л.Р. Чилачава и Н. Мелия

НЕЙРОБИОЛОГИЯ АДДИКЦИИ И ВЛИЯНИЕ АДДИКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СТРУКТУРУ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Отдел нейроанатомии (зав. — проф. И.К. Сванидзе) Института физиологии им. И.С. Бериташвили, г. Тбилиси, Грузия,
e-mail: sxgeorgia@sigmaxi.net or zhvania_I@yahoo.com; nadia_japaridze@yahoo.com

В обзоре литературы рассмотрены нейробиологические процессы, связанные с аддикцией. Аддикция вызывает стабильные изменения в мозгу, которые ответственны за длительные нарушения в поведении. Механизмы, определяющие их развитие, аналогичны механизмам, участвующим в образовании стабильных сдвигов при других видах нервной пластичности. Это указывает на наличие в головном мозгу определенных путей, посредством которых мозг адаптируется к различным воздействиям. Итак, ключевые особенности аддикции, памяти и обучения эквивалентны, однако, на данном этапе неизвестно, какие клеточные и молекулярные изменения опосредуют близкие к постоянным адаптации, связанные с аддикцией, обучением и памятью. Функционально более значимый эффект аддиктивные вещества дают в развивающейся ЦНС, чему способствует характерный для молодого организма высокий уровень пластичности.

Ключевые слова: ЦНС, аддикция, нейробиология.

Аддикция является важнейшей проблемой биологии и медицины. Лечение аддикции требует огромных финансовых затрат, однако известные средства не всегда дают положительный результат. Причина этого — недостаточное знание биологической основы аддикции. Исследование этой основы будет способствовать выработке более эффективных лечебных и превентивных средств.

Под термином «аддикция» подразумевают потерю контроля над потреблением наркотических (аддиктивных) средств или их компульсивный прием, несмотря на негативные последствия. Аддикция развивается в результате повторного или хронического воздействия этих средств на мозг [25, 34]. Важнейшими в развитии аддикции являются генетический фактор и тот психологический или/и социальный контекст, который сопутствует их потреблению [1, 24]. Сформировавшись, аддикция может быть продолжительной. Индивид ощущает непреодолимое желание потребления наркотика через годы или даже десятилетия после воздержания. Таким образом, аддикция вызывает стойкие изменения в мозгу, которые и должны быть ответственны за длительные нарушения поведения [5, 10, 33]. Клеточные и молекулярные механизмы, определяющие развитие стойких изменений при аддикции, аналогичны механизмам, участвующим в образовании стабильных сдвигов при других видах нервной пластичности [19, 22]. Это указывает на наличие в головном мозгу определенных путей, посредством которых он адаптируется к различным воздействиям.

Известны «белки-мишени» некоторых аддиктивных веществ. Так, опиаты являются агонистами опиатных рецепторов [33], кокаин тормозит функцию транспортеров дофамина и других моноаминовых нейромедиаторов [2, 3, 18], амфетамин — непрямым агонист дофаминовых рецепторов, косвенно стимулирует выделение дофамина [17, 26, 37]. Однако, хотя эти вещества и проявляют разную начальную активность, в результате их потребления в головном мозгу обычно развиваются сходные эффекты [33, 37, 40]. Среди них особенно знаменательна активация мезолимбической дофаминовой системы, включающая высокую активность дофаминовых нейронов вентральной покрышки среднего мозга и повышение выделения дофамина в прилежащем ядре и некоторых других лимбических отделах (например в префронтальной коре) [5, 20, 32]. Ряд веществ активируют мезолимбическую дофаминовую систему, имитируя (опиаты) или активируя (алкоголь, никотин) эндогенные опиоидные пути, которые и действуют на вентральную покрышку и прилежащее ядро [3, 4, 6]. Иным способом влияют каннабиноиды и фенциклидины [33]. Однако в результате все эти вещества действуют на специфический тип/типы нейронов (например в прилежащем ядре — на шипиковые клетки среднего размера) и вызывают в них сходный суммарный эффект — в основном торможение [16, 22]. При этом опиоидные, каннабиноидные и некоторые дофаминовые рецепторы могут находиться на одном и том же нейроне [33, 36]. В итоге все аддиктивные вещества приводят к развитию потенциации [8, 10]. Однако неизвест-

но, каким образом воздействие на специфические нейроны прилежащего ядра приводит к потенциации [3].

Мезолимбическая дофаминовая система и ее мишени в конечном мозгу развиваются рано; это — часть мотивационной системы, которая регулирует ответы как на природные вознаграждения и подкрепители (пища, питье, половая активность, социальные взаимодействия), так и аддитивные вещества [32]. Последние влияют на эту систему с большей силой, чем природные подкрепители [34, 35]. Одним из возможных механизмов аддикции является повторная, сильная стимуляция нейронов данной системы, вызывающая функциональные изменения в механизмах подкрепления и мотивационных состояний [24, 33]. Так, *толерантность* определяет эскалацию потребления наркотических веществ, *зависимость* — дисфорию и высокую степень рецидива на начальных стадиях отмены наркотиков, *сенсibilизация* — высокий риск рецидива через длительный период после отмены наркотиков [34]. Хроническое потребление наркотиков и рецидив могут быть вызваны сигналами, ассоциирующимися с принятием наркотиков в прошлом (наркотическая параферналия или место, где ранее принимались наркотики) и стрессом [24, 35]. Эффекты таких сигналов в основном опосредованы звеном: вентральная покрышка — прилежащее ядро [17, 20, 23], а также структурами, определяющими обусловленные и выработанные ответы: миндалевидное тело, гиппокамп, новая кора [12, 39]. Для всех отделов характерны аналогичные механизмы.

При развитии в различных физиологических и патологических условиях, в том числе при аддикции, в строении центральных синапсов, дендритов и шипиков происходят перестройки. Последние, получая обычно глутаматергическую иннервацию, способны изменить свое пространственное взаимоотношение в течение минут, быстро согласовываясь с постсинаптическим балансом, перераспределением белков и посылкой сигналов [11, 21, 23]. Эти изменения выявляются через длительный срок после прекращения первого нейрофармакологического эффекта [6, 10]. Так, через 1 мес после отмены хронического потребления опиатов в дофаминовых нейронах вентральной покрышки значимо уменьшены размеры их тел, длина и толщина дендритов [34]. Это должно отражать уменьшение активности дофамина, что и способствует развитию дисфории при отмене опиатов [33, 34]. Аналогично, через 1 мес после хронического применения кокаина или амфетамина на шипиковых нейронах прилежащего ядра и пирамидных нейронах медиальной префронтальной

кору (обе структуры имеют дофаминовые входы) увеличено число разветвлений дендритов и шипиков [3–5]. Такая «длительность» пластичности должна отражать развитие аддикции [23, 35]. Однако связь между изменениями дендритов и соответствующими поведенческими ответами не доказана.

Ряд аддитивных веществ (например опиаты) отрицательно действуют также на нейроногенез в гиппокампе у взрослых [14]. Значение нейроногенеза точно неизвестно, однако, полагают, что новообразованные клетки, интегрируясь в нервные цепи гиппокампа, участвуют в некоторых формах обучения и памяти. В таком случае нарушения в нейроногенезе должны отразиться на функции соответствующих цепей гиппокампа. Возможно, это и приводит к характерным для аддикции длительным когнитивным нарушениям [5, 8, 14].

В механизмах аддикции участвуют нейротрофические факторы. Так, после введения в вентральную покрышку BDNF (нейротрофический фактор мозга) крысы в ответ на применение кокаина выявляют более выраженные нарушения в поведении [15, 17]. Эффект вызывает и трофический фактор глиоцитов — GDNF [15, 33]. Со своей стороны, хроническое применение кокаина и опиатов нарушает внутриклеточные сигналы этих факторов [10, 17]. Действуя на нейротрофические факторы, аддитивные вещества влияют и на гомеостаз нейронов, обычно поддерживаемый этими факторами [6, 7]. Влияние аддитивных веществ на нейротрофические факторы должно происходить посредством длительных взаимодействий между каскадами вторичных посредников и процессами фосфорилирования, определяющими сигнальные процессы этих факторов [14, 15]. Известна важная роль нейротрофических факторов в стабильных изменениях при развитии, возможно, они являются главными в образовании стабильных сдвигов так же и при аддикции [15, 34].

Механизмы аддикции имеют ряд общего с механизмами обучения и памяти [25, 27]. Некоторые особенности аддикции рассматриваются как формы памяти. Например, обусловленность поведения: ассоциированные с аддитивными веществами сигналы способны вызвать рецидив [24, 38]. Со своей стороны, характерные для аддикции клеточные и молекулярные адаптации описаны и на моделях обучения и памяти. Так, активация гиппокампа ЦАМФ (циклический аденозинмонофосфат) развивается как при аддикции, так и при обучении и длительной потенциации [8, 19, 27], а нейротрофические факторы участвуют

в изменении плотности расположения шипиков на дендритах нейронов гиппокампа, так же и при длительной депрессии или потенциации [9, 30]. Наконец, при хроническом приеме аддитивных веществ в глутаматных синапсах прилежащего ядра и вентральной покрышки изменяются длительная потенциация и депрессия [4, 29, 31]. Обучение и память часто рассматриваются как процессы, развитие которых зависит от изменений в активности отдельных нервных систем мозга, и также как при аддикции соответствующее поведение опосредуется специфическими перестройками нейронов и синапсов этих систем [19, 30]. Итак, ключевые особенности аддикции, памяти и обучения эквивалентны [8, 42]. Однако неизвестно, какие клеточные и молекулярные изменения опосредуют и далее поддерживают близкие к постоянным адаптации, связанные с аддикцией, обучением и памятью? Каким образом нервные системы участвуют в изменении комплексного поведения [21, 37]? Только интегративный подход позволит установить связь между молекулярным, клеточным, поведенческим уровнями и уровнем нервных кругов [32].

Ряд данных свидетельствуют о разном воздействии аддитивных веществ на развитую и развивающуюся ЦНС. В период развития ЦНС наиболее пластична: происходят существенные изменения в рецепторах, нейроэндокринной регуляции, цитоархитектонике лобной коры, гиппокампа, других структур [34]. У большинства животных под стадией «развивающийся организм» подразумевают отрезок времени между наиболее ранним обнаружением суточного цикла уровня гонадотропина и способностью к репродукции. Более длительный и функционально значимый эффект аддитивные вещества дают именно в развивающейся ЦНС, так как стабильность нарушений вызывает реорганизацию синаптических связей, чему особенно способствует характерный для молодого организма наиболее высокий уровень пластичности [25, 28]. Этот эффект отражается и на уровне поведения. Так, в III слое зрительной коры молодых крыс, хронически потребляющих морфин, значительно уменьшена общая длина дендритов пирамидных нейронов, животные же проявляют высокую двигательную активность [28]. При хроническом потреблении никотина в определенных нейронах прилежащего ядра и префронтальной и prelimbic коры крыс развиваются зависимые от возраста длительные изменения дендритов, при этом взрослые животные даже через 90 сут после прекращения инъекций проходят лабиринт с нарушениями [4, 12]. При хроническом применении алкоголя, в передней пириформной и энториналь-

ной коре 35-дневных крыс увеличивается число поврежденных клеток [7, 28], в гиппокампе же подавляется длительная потенциация [8] и опосредованная рецепторами N-метил D-аспарагиновой кислоты (НМДА), синаптическая активность [8, 41]. Известно, что при развитии мозга в гиппокампе и других структурах мозга изменяется экспрессия НМДА-рецепторов [13]. Разная чувствительность развивающейся и развитой ЦНС к этанолу, возможно, опосредована именно этим различием [41].

Итак, приведенный обзор свидетельствует о необходимости исследований биологии привыкания на основе изучения клеточных и молекулярных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allmasy L. Quantitative risk factors as indices of alcoholism susceptibility. *Ann. Med.*, 2003, v. 35, p. 337–343.
2. Backstrom P. and Hyttia P. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonist attenuates cue-induced cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology*, 2006, v. 31, p. 778–786.
3. Backstrom P. and Hyttia P. Involvement of AMPA/kainite, NMDA and mGlu5 receptor in the nucleus accumbens core in cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology*, 2007, v. 192, p. 571–580.
4. Bergstrom H.C., McDonald C.D., French H.T. and Smith R.F. Continuous nicotine administration produces selective, age-dependent structural alteration of pyramidal neurons from prelimbic cortex. *Synapse*, 2008, v. 62, № 1, p. 31–39.
5. Boudreau A.C. and Wolf M.E. Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. *J. Neurosci.*, 2005, v. 25, p. 9144–9155.
6. Carpenter-Hyland E.P. and Chandler L.J. Homeostatic plasticity during alcohol exposure promoted enlargement of dendritic spines. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, v. 24, p. 3496–3506.
7. Carpenter-Hyland E.P. and Chandler L.J. Adaptive plasticity of NMDA receptors and dendritic spines: implications for enhanced vulnerability of the adolescent brain to alcohol addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2007, v. 86, p. 200–208.
8. Carpenter-Hyland E. and Woodward J.J. Long-term potentiation and cognitive drug discovery. *Curr. Opin. Invest. Drug*, 2005, v. 6, p. 25–34.
9. Carpenter-Hyland E.P., Woodward J.J. and Chandler L.J. Chronic ethanol induces synaptic but not extra-synaptic targeting of NMDA receptors. *J. Neurosci.*, 2004, v. 24, p. 7859–7868.
10. Chandler L.J. and Mulholland J. The Thorny side of addiction: adaptive plasticity and dendritic spines. *The Scientific World J.*, 2007, v. 7 (S2), p. 9–21.
11. Cornish J.L. and Kalivas P.W. Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J. Neurosci.*, 2000, v. 20, p. RC89–92.
12. Crombag H.S., Gorny G., Li Y. et al. Opposite effects of amphetamine self-administration experience on dendritic spines in the medial and orbital prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 2005, v. 15, p. 341–348.

13. Cull-Candy S.G. and Leszkiewicz D.N. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci. STKE*, 2004, re16.
14. Ge S, Yang C.H., Hsu K.S. et al. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron*, 2007, v. 54, p. 559–566.
15. Grimm G.W., Lu L., Hayashi T. et al Time-dependent increase in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving. *J. Neurosci.*, 2003, v. 23, p. 742–747.
16. Hollander J.A. and Carelli R.M. Cocaine-associated stimuli increase cocaine seeking and activate accumbens core neurons after abstinence. *J. Neurosci.*, 2007, v. 27, p. 3535–3539.
17. Hollander J.A. and Carelli R.M. Abstinence from cocaine self-administration heightens neural encoding of goal-directed behavior in the accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 2005, v. 27, p. 3535–3539.
18. Hotsenpiller G., Giorgetti M. and Wolf M.E. Alterations in the behavior and glutamate transmission following presentation of stimuli previously associated with cocaine exposure. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, v. 14, p. 1843–1855.
19. Hyman S.E., Malenka R.C. and Nestler E.J. Neural mechanism of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2006, v. 29, p. 565–598.
20. Ikemotto S. and Panksepp J. The Role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward seeking. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 1999, v. 31, p. 6–41.
21. Kalivas P.W. How do we determine which drug-induced neuroplastic changes are important? *Nat. Neurosci.*, 2005, v. 8, p. 1440–1401.
22. Kalivas P.W. and Hu X.T. Exciting inhibition in psychostimulant addiction. *Trends Neurosci.*, 2006, v. 29, p. 610–616.
23. Kalivas P.W. and Volkow N.D. The Neural basis of addiction: pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry*, 2005, v. 162, p. 1403–1413.
24. Kendler K.S., Prescott C.A., Myers J. and Neale M.C. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorder in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, v. 60, p. 929–937.
25. Koob G.F. and Nestler E.J. Neurobiology of drug addiction. *Neuropsychiat. Clin. Neurosci.*, 1997, v. 9, p. 480–497.
26. Kourrich S., Rothwell P.E., Klug J.R. and Thomas M.J. Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens. *J. Neurosci.*, 2007, v. 27, p. 7921–7928.
27. Lamprecht R. and Le Doux J. Structural plasticity and memory. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, v. 5, p. 45–54.
28. Li Y., Wang H., Niu L. and Zhou Y. Chronic morphine exposure alters the dendritic morphology of pyramidal neurons in the visual cortex of rat. *Neurosci. Lett.*, 2007, v. 418, n. 3, p. 227–231.
29. Lu L., Grimm G.W., Shaham H. and Hope B.T. Molecular neuroadaptations in the accumbens and ventral tegmental area during the first 90 days of forced abstinence from cocaine self-administration. *J. Neurochem.*, 2003, v. 85, p. 1604–1613.
30. Malenka R.C. and Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004, v. 44, p. 5–21.
31. Martin M., Chen B.T., Hopf F.W. et al. Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of nucleus accumbens. *Nat. Neurosci.*, 2006, v. 9, p. 868–869.
32. Morgenson G. and Yim C. Neuromodulatory functions of the mesolimbic dopamine system: electrophysiological and behavioral studies. In: *The Mesolimbic Dopamine System. From Motivation to Action*. New York, Wiley, 1991.
33. Nestler E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001, v. 2, p. 119–128.
34. Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci.*, 2005, v. 8, p. 1445–1449.
35. O'Brien C.P., Childress A.R., Ehrman R. and Robbins S.J. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J. Psychopharmacol.*, 1998, v. 12, p. 15–22.
36. Peoples L.L., Kravitz A.V., Lynch K.G. and Cavanaugh D.J. Accumbens neurons that are activated during cocaine self-administration are spared from inhibitory effects of repeated cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 2007, v. 32, p. 1141–1158.
37. Robinson T.E. and Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 2003, v. 47, p. 33–46.
38. Ron D. and Jurd R. The “up” and “downs” of signaling cascade in addiction. *Sci. STKE*, 2005, re14.
39. Seamans J.K. and Yang C.R. The principal feature and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.*, 2004, v. 74, p. 1–57.
40. Simon S.L., Richardson K., Dacey J. et al. A comparison of patterns of methamphetamine and cocaine use. *J. Addict. Dis.*, 2002, v. 21, p. 35–44.
41. Woodward J.J. Ethanol and NMDA receptor signaling. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 2000, v. 14, p. 69–89.
42. Woolf C.J. and Salter M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, v. 288, p. 1765–1769.

Поступила в редакцию 23.04.08

NEUROBIOLOGY OF ADDICTION AND THE EFFECT OF ADDICTIVE DRUGS ON THE BRAIN STRUCTURE

Zhvanina M.G., Dzhabaridze N.D., Gelazonia L.K., Chilachava L.R. and Melia N.

This review discusses the new data on the neurobiological processes which are associated with addiction. Addictive drugs provoke stable alterations in the brain, which are responsible for the long-term behavioral disturbances. The mechanisms that determine their development, are very similar to those involved in the other forms of neural plasticity. This is indicative of the existence of some pathways in the brain by means of which it adapts to different influences. Thus, the main features of addiction, memory and learning are equivalent, however, at present it remains unknown, which cellular and molecular alterations provoke almost permanent adaptations associated with addiction, learning and memory. Functionally, more significant effect is provoked by the addictive drugs in the developing central nervous system of adolescents due to the high level of plasticity characteristic of the young organism.

Key words: *central nervous system, addiction, neurobiology.*

Department of Neuroanatomy, I. Beritashvili Institute of Physiology, Tbilisi, Georgia