

УДК 616. 89-008. 441. 13 + 577. 175. 829

УЧАСТИЕ ОПИОИДНОЙ И ДОФАМИНОВОЙ СИСТЕМ МОЗГА В РЕАЛИЗАЦИИ АДДИКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЭТАНОЛА

М.В. Пивоварчик, к.б.н.

Гродненский государственный медицинский университет

В обзоре представлены литературные данные о влиянии этанола на состояние опиоидной и дофаминовой систем. Дана краткая характеристика указанных нейротрансмиссивных систем и описаны возможные механизмы их участия в патогенезе алкоголизма.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, опиоидные рецепторы, дофаминовая система, этанол.

In the survey the literary data on influence of ethanol on a condition of opioid and dopamine systems are introduced. The brief characteristics specified of neurotransmitter systems are given and possible mechanisms of their participation in a pathology of alcoholism are described.

Key words: opioid peptides, opioid receptors, dopamine system, ethanol.

Поиск причин возникновения алкогольной зависимости не утратил своей актуальности до настоящего времени. Прошедший в сентябре 2003 года Конгресс Европейского общества по биомедицинскому исследованию алкоголизма (Прага, 11 – 14 сентября 2003) показал, что до сих пор не обнаружено специфических механизмов реализации аддиктивных свойств этанола. С другой стороны, возрастает теоретическое и экспериментальное обоснование существования нейрохимической системы «мотивационного комфорта», центральную роль в которой отводят опиоидной и дофаминовой системам мозга.

Опиоидная система контролирует такие важные функции, как передача болевого сигнала, двигательные и эмоциональные реакции, регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и другие. Эндогенные опиоидные пептиды, несколько подтипов опиоидных рецепторов и ферменты метаболизма пептидов являются основными компонентами опиоидной системы [11]. Лиганды опиоидных рецепторов делятся на две группы: пептидной (энкефалины, эндорфины, динорфины и др.) и непептидной (алкалоидной) структуры (морфин и его производные, бензоморфаны и др.). Представители первой группы являются эндогенными веществами животного происхождения, а родоначальники второй группы представляют собой в основном вещества растительного происхождения. Энкефалины представлены двумя пентапептидами, которые различаются лишь одной аминокислотой. Мет-энкефалин имеет в своем составе метионин, а лей-энкефалин со-

держит лейцин. Региональные вариации уровня энкефалинов приблизительно одинаковы у всех видов животных: наибольшее их количество сосредоточено в полосатом теле, наименьшее - в мозжечке, средние уровни определяются в коре головного мозга и в среднем мозге, соотношение между мет- и лей-энкефалинами в структурах мозга значительно варьирует. Два новых опиоидных пептида, эндоморфин-1 и эндоморфин-2, были выделены из мозга быка в 1997 году, обнаружено их высокое сродство к μ -опиоидным рецепторам [21].

Существует несколько типов рецепторов, имеющих селективные лиганды: μ -опиоидные рецепторы опосредуют, в основном, анальгетические эффекты опиатов и эйфорию, а δ -рецепторы участвуют в регуляции эмоций и поведения. Установлено существование κ -, σ - и ϵ -типов и предполагается наличие ζ - и λ -рецепторов и подтипов основных типов опиоидных рецепторов.

В 1996 году Интернациональный Союз Фармакологов (IUPHAR) рекомендовал использовать новую классификацию, которая отражает хронологическую последовательность обнаружения и клонирования отдельных типов опиоидных рецепторов, а также указывает на природу их эндогенных лигандов [8]. Согласно этой классификации δ -рецепторы получили название OP_1 , а μ -рецепторы – OP_3 . Относительно недавно был обнаружен белок с типичными признаками G-зависимого рецептора, аминокислотная последовательность которого на 50-60% гомологична таковой для μ -, δ - и κ - опиоидных рецепторов. Однако он не связывается с опиоидными лигандами (кроме динорфина, с кото-

рым он связывается с низким сродством). Этот белок получил название ORL (Opioid Receptor-Like protein), или орфанин, или ноцицептин [16].

Наиболее вероятным «вторым» посредником в передаче информации с рецептора на клеточные процессы считается цАМФ. Обнаружено различное влияние агонистов μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов на активность аденилатциклазы. Существует предположение, что взаимодействие опиоидного комплекса с аденилатциклазой может играть ключевую роль в развитии привыкания к опиатам. Другими важными внутриклеточными посредниками действия опиоидных пептидов являются ионы кальция, которые участвуют в сопряжении стимула и специфического ответа практически во всех возбудимых клетках. Опиоидные рецепторы μ - и δ -типа принадлежат к группе рецепторов, агонисты которых увеличивают гиперполяризующий калиевый ток и изменяют проницаемость мембран для ионов натрия, посредством чего и осуществляется их влияние на внутриклеточный метаболизм.

Функции опиоидной системы в значительной степени определяются взаимодействием с другими нейромедиаторными системами мозга. Опиоидные пептиды влияют на синтез, высвобождение и утилизацию ацетилхолина в ЦНС. Показано взаимодействие опиоидной системы с адренергической, с ГАМК-эргической и серотониновой системами. Но особенно тесно морфофункционально и анатомически опиоидная система мозга связана с дофаминовой. Установлено, что опиоидные рецепторы локализованы на дофаминергических нейронах, а опиоидные пептиды обладают активирующим влиянием на обмен дофамина (ДА) и его высвобождение, причем влияние агонистов отдельных типов опиоидных рецепторов на высвобождение ДА в различных отделах мозга неодинаково [17].

Предполагается, что активирующее действие m -опиоидных рецепторов на дофаминовую систему осуществляется через ингибирование ГАМК-ергических нейронов, которые тонически контролируют скорость высвобождения ДА [10]. С другой стороны, показано увеличение уровня предшественников энкефалинов и мРНК, кодирующей их синтез, при длительной блокаде дофаминергической передачи, а также при разрушении нигростриального дофаминергического пути.

Дофаминовая система мозга представлена дофамином, продуктами его метаболизма, ферментами синтеза и деградации, а также дофаминовыми рецепторами различных типов. ДА синтезируется из аминокислоты тирозина, которая проника-

ет из крови с помощью специального переносчика в дофаминергические клетки. Скорость синтеза ДА зависит от активности тирозингидроксилазы (КФ 1.14.16.2), которая контролируется множеством сложных механизмов. ДА окисляется с помощью моноаминоксидазы (МАО, КФ 1.4.3.4) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ, КФ 2.1.1.6).

Дофаминовые рецепторы представлены двумя основными типами - D_1 и D_2 , которые подразделяются на подтипы. D_1 -рецепторы локализируются постсинаптически, имеют низкое сродство к ДА и агонистам и стимулируют аденилатциклазную активность, а D_2 -рецепторы локализируются как пресинаптически, так и постсинаптически, обладают высоким сродством к ДА и ингибируют аденилатциклазу. D_1 -рецепторы имеют D_1 и D_5 подтипы, а D_2 -рецепторы представлены D_2 , D_3 и D_4 подтипами, причем D_3 -рецепторам отводится роль ауторецепторов, регулирующих высвобождение и синтез ДА.

Данные литературы о действии этанола на опиоидную систему противоречивы. Результаты варьируют в зависимости от применяемых схем введения этанола, изменения в содержании опиоидных пептидов в различных структурах мозга также неодинаковы. Некоторые авторы не выявили отклонений от контроля в уровне мет-энкефалина и лей-энкефалина в структурах мозга после однократного и длительного введения крысам этанола [15]. При хроническом введении этанола результаты также варьируют в зависимости от путей введения и концентрации этанола в крови животных, но практически во всех экспериментах наблюдали изменения в уровне опиоидных пептидов, что указывает на вмешательство этанола в процессы их синтеза и распада.

В отделах мозга действие этанола на пул биологически активных опиоидных пептидов осуществляется за счет разных механизмов. Главная дезинтегрирующая роль этанола на центральные энкефалинергические системы мозга заключается, возможно, не в изменении содержания тех или иных пептидов, а в сдвиге равновесия между ними и другими нейромедиаторами.

Неодинаковое содержание мет-энкефалина и коэффициента отношения β -эндорфин/мет-энкефалину у линейных мышей, отличающихся уровнем потребления этанола, дало основание авторам утверждать, что потребление этанола животными связано с дефицитом энкефалинергических структур [5]. Возможно, что при реализации наркотических эффектов этанола важное значение приобретает изменение соотношения уровней опиоидных

пептидов между собой, что вызывает изменения функциональной активности опиоидных рецепторов мозга. Такое представление подтверждается данными, полученными на линейных мышах (C57BL/6 и DBA/2), различающихся потреблением этанола. Авторадиографические и радиорецепторные исследования показали, что плотность опиоидных рецепторов δ - и μ -типа лимбической системы мозга у таких животных значительно отличается, и обнаруженные генетически детерминированные различия могут играть существенную роль в потреблении этанола [18].

Первоначально экспериментальные данные поставили под сомнение способность этанола при однократном введении изменять функции опиоидных рецепторов. Однако *in vitro* было обнаружено дозозависимое ингибирование этанолом процессов связывания специфических лигандов с мембранными препаратами мозга крыс [3]. Зависимость эффектов от температуры, при которой происходит инкубация лигандов с рецептором, предполагает влияние этанола на взаимодействие последних с регуляторными белками, а также на микроокружение рецепторного комплекса, включая физическое состояние липидов мембраны.

Анализ данных литературы о влиянии этанола на функциональную активность опиоидных рецепторов мозга при однократном введении не дает ответа на вопрос о том, вызывает ли этанол при единственном применении изменения в состоянии опиоидных рецепторов мозга животных. Ряд работ указывают на то, что длительное введение этанола животным вызывает разные изменения в характеристиках связывания μ - и δ -опиоидных рецепторов с лигандами, а также избирательно модифицирует их состояние и в различных отделах мозга. Теоретически существует несколько механизмов действия этанола на рецепторы. Этанол способен воздействовать на липидный матрикс мембраны, изменять их конформацию и степень сродства к лиганду. Эксперименты *in vitro* свидетельствуют о том, что основное действие этанола на рецепторы осуществляется не за счет образования прочных химических связей или модификации структуры липидов и белков, входящих в состав мембран. Предполагается, что нарушение этанолом структуры мембран приводит к незначительным изменениям в процессах связывания рецепторов с лигандами, а реализация его основных эффектов осуществляется путем более сложных механизмов.

Данные литературы о действии этанола на дофаминовую систему свидетельствуют о зависимости её реакции на этанол от дозы и методов вве-

дения. Исследования с помощью микродиализной техники свидетельствуют о способности этанола повышать накопление ДА как в области терминалей, так и в области тел дофаминергических нейронов [20]. Введение антагонистов опиоидных рецепторов предотвращает вызванное этанолом увеличение уровня ДА в отделах мозга крыс [2].

Однократное введение этанола предотвращало ингибирование аденилатциклазы D_2 -дофаминовыми рецепторами, но восстанавливалось после хронической алкоголизации, что свидетельствует о вовлечении этого типа рецепторов в механизмах толерантности к этанолу [19].

Данные литературы свидетельствуют о тесном взаимодействии опиоидной и дофаминовой систем в реализации эффектов этанола [7, 9, 16]. Изменения в метаболизме опиоидных пептидов и функциональной активности опиоидных рецепторов после введения этанола могут являться причиной изменений активности дофаминергических нейронов мезолимбической системы, которая играет важную роль в механизмах подкрепления [12, 13]. Роль общего связующего звена в действии опиоидных пептидов и ДА могут играть циклические нуклеотиды, которые опосредуют действие нейротрансмиттеров. Такая возможность была подтверждена в опытах с использованием агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов, в которых показано, что ингибирование стимулированного дофамином увеличения цАМФ в мозге крыс опосредуется μ - и δ -опиоидными рецепторами.

Ацетальдегид (продукт метаболизма этанола) также способен вызывать нарушения в функционировании нейротрансмиттерных систем. На культурах нейронов показано, что ацетальдегид увеличивает уровень β -эндорфина [14]. Кроме того, ацетальдегид образует конденсаты с энкефалинами, и они теряют свою активность. Учитывая известные факты существования собственной системы метаболизма этанола в мозге крыс [22], можно предположить, что накопление ацетальдегида в мозге может вызывать значительные сдвиги в состоянии нейротрансмиттерных систем. Действие ацетальдегида может носить опосредованный характер: продукты конденсации ацетальдегида с биогенными аминами – тетрагидроизохинолины (ТГИХ) обладают способностью связываться с дофаминовыми и опиоидными рецепторами мозга крыс [1]. Однако обнаруженное сродство этих соединений к указанным рецепторам значительно ниже, чем сродство эндогенных лигандов. Однократное и хроническое введение этанола крысам увеличивало содержание ТГИХ в различных от-

делах мозга. Обнаружено повышение уровня сальсолинола (наиболее изученный представитель ТГИХ) в плазме больных алкоголизмом и увеличение у них экскреции сальсолинола с мочой. Показано увеличение предпочтения к этанолу (в условиях свободного выбора) у крыс после однократного и хронического внутримозгового введения ТГИХ. В некоторых случаях этот эффект зависел от дозы [6].

Многочисленные исследования на животных и клинические данные свидетельствуют о том, что опиоидные рецепторы мозга могут являться структурами, через которые осуществляется действие ТГИХ. Установлено уменьшение потребления алкоголя крысами, получавшими ТГИХ, после применения морфина и антагонистов опиоидных рецепторов. Введение сальсолинола усиливало проявление синдрома отмены этанола у мышей, а применение антагонистов опиоидных рецепторов подавляло индуцируемые ТГИХ судороги у мышей в состоянии алкогольной абстиненции [4]. Определенную роль в реализации эффектов этанола могут играть и продукты метаболизма ТГИХ, которые также являются активными соединениями в отношении нейротрансмиттерных рецепторов.

Поскольку определяемое в мозге количество ТГИХ является недостаточным, чтобы быть серьезным конкурентом естественных лигандов, некоторые исследователи считают, что вклад этих соединений в общее действие этанола на рецепторы ЦНС не может быть значительным. Скорее всего ТГИХ не принимают участия в проявлении признаков острой алкогольной интоксикации, а вовлекаются в процессы развития психической зависимости от этанола и являются общим звеном в механизмах действия этанола на опиоидную и дофаминовую системы мозга. Такое предположение подтверждается полученными данными о том, что сальсолинол играет значительную роль в процессах подкрепления у крыс отдельных поведенческих реакций, которые потенцируются психологическим стрессом, играющим важную роль в развитии алкоголизма. Причем обнаруженные эффекты подкрепления сальсолинола у крыс опосредуются дофаминовыми и m-опиоидными рецепторами мозга.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что действие этанола на нейротрансмиттерные системы мозга является важным этапом в механизмах возникновения алкогольной зависимости. В связи с этим весьма перспективен поиск антиалкогольных препаратов среди соединений, способных коррегировать взаимоотношения указанных нейротрансмиттерных систем.

Литература

1. Пащенко А.А., Гриневиц В.П., Островский Ю.М. Взаимодействие простых тетрагидроизохинолинов с опийными и высокоспецифическими дофаминовыми (D3) рецепторами полосатого тела мозга крыс // Фармакол. и токсикол. - 1987. - № 4. - С. 33-35.
2. Benjamine D., Grant E. R., Pohorecky L. A. Naltrexone reverses ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens in awake, freely moving rats // Brain. Res. - 1993. - Vol. 621. - P.137-140.
3. Bhargava H.N., Rapaka R.S., Renugopalakrishnan V. Effect of ethanol on the binding of conformationally rigid and labile ligands of opioid receptors to rat brain membranes // Biochem. Pharmacol. - 1988. - Vol. 37, N 11. - P. 2279-2283.
4. Blum K. Narcotic antagonism of seizures induced by a dopamine-derived tetrahydroisoquinoline alkaloid // Experientia. - 1988. - Vol. 44. - P. 751-753.
5. Blum K., Elston S.F., De Lallo L. et al. Ethanol acceptance as a function of genotype amounts of brain [Met]enkephalin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1983. - Vol. 80. - P. 6510-6512.
6. Clow A., Murray R.M., Sandler M., Stolerman O.P. Intraventricular tetrahydropapaveroline increases alcohol consumption in rats // Brit. J. Pharmacol. - 1982. - Vol. 75. - P. 54.
7. Cowen M.S., Lawrence A.J. The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. - 1999. - Vol. 23, N 7. - P. 1171-1212
8. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghurir R. et al. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors // Pharmacol. Rev. - 1996. - Vol. 48. - P. 567-592.
9. Gianoulakis C. Implications of endogenous opioids and dopamine in alcoholism: human and basic science studies // Alcohol-Alcohol-Suppl. - 1996. - N 1. - P. 33-42.
10. Henry D. J., Wise R.A., Rompre P.P. et al. Acute depolarization block of A10 dopamine neuron: interactions of morphine with dopamine antagonists // Brain. Res. - 1992. - Vol. 596. - P. 231-237.
11. Huda F.K., Fan H., Darraugh P.D. et al. // Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: implication for treatment of opiate addiction. Seminars in Neuroscience. - 1997. - Vol. 9. - P. 70-83. - Article N SN970108.
12. Mendez M., Leriche M., Calva J.C. // Acute ethanol administration differentially modulates mu opioid receptors in the rat meso-accumbens and mesocortical pathways. Brain. Res. Mol. Brain. Res. -2001. -Vol. 94, N 1-2. - P.148-156
13. Murphy J.M., Stewart R.B., Bell R.L. et al. // Phenotypic and genotypic characterization of the Indiana University rat lines selectively bred for high and low alcohol preference. Behav-Genet. - 2002. - Vol. 32, N 5. - P.363-88
14. Reddy B.V., Boyadjieva N., Sarkar D.S. // Effect of ethanol, propanol, butanol, and catalase enzyme blockers on b-endorphin secretion from primary cultures of hypothalamic neurons: evidence for mediatory role of acetaldehyde in ethanol stimulation of b-endorphin release. Alcoholism: Clin. Exp. Res. - 1995. - Vol. 19. - N 2. - P. 339-344.
15. Ryder S., Straus E., Lieber C.S. et al. // Cholecystokinin and enkephaline levels following ethanol administration in rats. Peptides. - 1981. - Vol. 2. - P.223-226.
16. Sher L. // Alcoholism, anxiety, and opioid-dopaminergic interactions. -Psychopharmacology-(Berl). - 2003. - Vol.165. - N2. - P. 202-203 .
17. Spanagel R., Herz A., Shippenberg T.S. The effects of opioid peptides on dopamine release in the nucleus accumbens: An in vivo microdialysis study // J. Neurochem. - 1990. - Vol. 55, N 5. - P. 1734-1740.
18. de-Waele J.P., Gianoulakis C. // Characterization of the m and d opioid receptors in the brain of the C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. Alcoholism: Clin. Exp. Res. -1997. -Vol. 21, N 4. - P. 754-762.
19. Yao L., Asai K., Jiang Z. et al // Dopamine D2 receptor inhibition of adenylyl cyclase is abolished by acute ethanol but restored after chronic ethanol exposure (tolerance). J. Pharmacol-Exp-Ther. - 2001. - Vol. 298, N 2. - P. 833-839
20. Yim H. J., Schaller T., Randall P.K. et al. // Comparison of local and systemic ethanol effects on extracellular dopamine concentration in rat nucleus accumbens by microdialysis / Alcohol Clin. Exp. Res. - 1998. - Vol. 22. - P. 367-374.
21. Zadina J.E., Hackler L., Ge L.J. et al. // A potent and selective endogenous agonist for the m-opiate receptor / Nature. - 1997. - Vol. 386. - P. 499-502
22. Zimatkin S.M., Liopo A.V., Deitrich R.A. Oxidation of ethanol to acetaldehyde in brain and the possible behavioral consequences // Adv. Exp. Med. Biol. -1999. - Vol. 463. - P. 231-236.