

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич С. В. (slelevich@yandex.ru), Величко И. М. (velichko.ilona@mail.ru),
Лелевич В. В. (vlelevich@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В обзоре приводится информация о состоянии основных нейромедиаторных систем головного мозга крыс при алкогольной интоксикации. Обсуждаются вопросы влияния однократного введения этанола, хронической алкогольной интоксикации, а также алкогольного абстинентного синдрома на функционирование ключевых нейромедиаторов в разных отделах мозга.

Ключевые слова: алкоголь, головной мозг, дофамин, серотонин, ГАМК.

Алкоголизм – это заболевание, которое характеризуется патологическим влечением к спиртным напиткам, развитием абстинентного синдрома при прекращении употребления этанола, а в далеко зашедших случаях – стойкими соматоневрологическими расстройствами и постепенным развитием психической деградации.

Согласно данным Национального статистического комитета, ежегодное потребление алкоголя на душу населения в Республике Беларусь с 2011 г. начало постепенно снижаться, и на начало 2016 г. составило 9,05 л. В 2015 г. от случайного отравления алкоголем в РБ умерло более 1,3 тыс. человек, в 2014 г. – более 1,5 тыс. человек. По данным Министерства внутренних дел Республики Беларусь, в 2015 г. в состоянии алкогольного опьянения совершено более 17 тыс. преступлений, в 2014 г. – более 18 тыс. Пьянство и алкоголизм по-прежнему остаются основной причиной, повышающей риск возникновения пожаров, травматизма и гибели людей от них.

Фундаментальным исследованиям алкоголизма уделяется большое внимание. Его патогенетическая суть до сих пор остается неразрешенной и дискуссионной проблемой. Известно, что только знание патогенеза заболевания может обеспечивать разработку эффективных методов лечения и профилактики.

Центральная нервная система (ЦНС) особенно чувствительна к токсическому действию этанола [1]. При малых дозах алкоголь проявляет депрессантное действие, локализующееся в ретикулярной формации, а также ведет к стимуляции части коры мозга, нарушению процессов взаимодействия возбуждения и торможения, что проявляется отклонениями в эмоциональной сфере и поведении [2, 3]. При потреблении больших доз этанола развивается угнетение значительного числа разных структур ЦНС, ведущее к дезорганизации и нарушениям высокоинтегрированных процессов, в том числе связанных с поддержанием гомеостаза и координации [3, 4].

Эффекты этанола как агента не могут быть полностью раскрыты без рассмотрения его взаимодействия с рядом важнейших нейробиохимических систем головного мозга. В частности известно, что потребление этанола влияет на функции глутаматергической, ГАМК-ергической, серотонинергической, дофаминергической и других систем мозга [3, 4, 5].

Нейромедиаторные изменения в разных отделах головного мозга при острой алкогольной интоксикации

Большинство данных о влиянии однократно введенного этанола на процессы нейромедиации получены в экспериментах с использованием одной дозы вводимого алкоголя, а также без учета региональных особенностей головного мозга. У экспериментальных животных при увеличении концентрации этанола в крови последовательно наблюдается активация локомоторной активности, гипотермия, кома, а также смерть; возникают нарушения моторики, включающие потерю координации движений, седацию, вплоть до снотворного действия этанола [4, 6]. Ацетальдегид и продукты его распада являются причиной разнообразных метаболических расстройств [7, 8].

Общеизвестно, что алкогольные отравления приводят к нарушению функций головного мозга [9, 10, 11, 12, 13]. В небольших дозах этанол оказывает стимулирующие действие на центральную нервную систему, при более высоких дозах – общее угнетение сенсорно-двигательной функции [14, 15]. Эти эффекты в значительной степени связаны с быстрым поступлением этанола через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в головной мозг. Острая алкоголизация сопровождается увеличением проницаемости ГЭБ при низких дозах этанола и снижением – при высоких [4].

Согласно некоторым данным, непосредственной причиной повышения уровня дофамина в ЦНС при острой алкогольной интоксикации может быть прямое возбуждение этанолом дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки [16, 17, 18]. Активация алкоголем дофаминергических нейронов может происходить через его взаимодействие с ГАМК-ергическими ионотропными рецепторами [3, 5, 19]. При однократном введении этанол оказывает снотворное действие, поскольку модулирует активность ГАМК-ергических рецепторов. По другим данным, ГАМК-ергическая система также отвечает за мотивацию к потреблению алкоголя, поскольку введение животным антагонистов ГАМК-ергических рецепторов уменьшает употребление ими растворов этанола в условиях свободного выбора [4].

Острые эффекты этанола опосредованы, в частности, глутаматергической возбуждающей нейромедиаторной системой мозга [3, 4]. Мишенью алкоголя при этом являются в основном рецепторы NMDA подтипа, функционально связанные с кальциевыми каналами. При этом этанол действует как антагонист NMDA-рецепторов, что играет определенную роль в механизмах, лежащих в основе развития острой алкогольной интоксикации. Данные о том, что этанол тормозит активность глутамата (торможение возбуждения), находятся в соответствии с результатами экспериментов об активности ГАМК [3, 9, 20].

В ряде экспериментальных исследований однократное введение этанола в дозе 1 г/кг не приводило к изменениям уровней нейромедиаторов и их метаболитов в больших полушариях. При средней дозе 2,5 г/кг концентрация дофамина снижалась, уровень норадреналина в данном отделе ЦНС не отличался от контрольных значений, а содержание гомованилиновой кислоты, ГАМК и глицина увеличивалось. В коре больших полушарий головного мозга выявлены наиболее выраженные изменения функционирования дофаминергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем [4, 15].

При введении этанола в дозе 1 г/кг в стволе увеличивалось количество гомованилиновой кислоты. Однократное введение этанола в средней дозе 2,5 г/кг приводило к снижению концентраций дофамина и норадреналина. Со снижением уровня дофамина наблюдался рост концентрации одного из его метаболитов – гомованилиновой кислоты. В стволе при введении этанола в дозе 5 г/кг происходило снижение концентрации норадреналина, а также увеличение уровней серотонина и ГАМК [2, 3, 15].

В таламической области однократное введение этанола в дозе 1 г/кг приводило к снижению концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты и почти двукратному росту уровня серотонина. Введение 2,5 г/кг этанола сопровождалось падением концентрации дофамина и норадреналина. При введении большой дозы алкоголя (5 г/кг) в таламической области уровень дофамина значимо понижался, а также отмечалось уменьшение уровня норадреналина. Со снижением содержания данных катехоламинов отмечалось изменение концентраций их метаболитов в таламической области головного мозга: уровень гомованилиновой кислоты увеличивался, а 3,4-диоксифенилуксусной кислоты снижался. В таламической области наблюдался также рост содержания ГАМК. Именно в этих регионах головного мозга происходили наиболее выраженные изменения функционирования дофаминергической и норадреналинергической нейромедиаторных систем [4].

Однократное введение этанола в дозе 1 г/кг не приводило к существенным сдвигам нейромедиации в мозжечке. При введении 2,5 г/кг этанола снижалась концентрация дофамина и норадреналина. Введение большой экспериментальной дозы алкоголя (5 г/кг) не приводило к измене-

нию содержания нейромедиаторов и их метаболитов в мозжечке головного мозга [3, 4].

Таким образом, при разных условиях моделирования острой алкогольной интоксикации уровень дофамина в разных отделах головного мозга может как увеличиваться, так и понижаться. Однократное введение этанола сопровождается ростом концентрации в мозге одного из ключевых тормозных нейромедиаторов – ГАМК. Отмечаются некоторые нарушения функционирования серотонинергической и норадренергической нейромедиаторных систем при острой алкогольной интоксикации [3, 4, 9, 20].

Нейромедиаторные изменения в головном мозге при хронической алкогольной интоксикации

Хроническая интоксикация является моделью болезненного состояния, которое развивается у человека и экспериментальных животных при длительном потреблении психоактивных веществ. Формирование алкогольной зависимости обусловлено повреждающим действием этанола на мембраны клеток мозга [21], вызывающим торможение синтеза нуклеиновых кислот и белков [3], а также изменение функциональной активности нейромедиаторных систем [5, 10, 21].

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает компенсаторное увеличение чувствительности отдельных субъединиц NMDA-рецепторов [4]. При хроническом действии этанола отмечается гиперпродукция NMDA-рецепторов в мембранных синапсоммах и связанное с этим увеличение их чувствительности к глутамату. Увеличение экспрессии NMDA-рецепторов можно объяснить блокирующим действием алкоголя на модуляторный глициновый сайт и последующим компенсаторным увеличением экспрессии рецептора. Постоянный прием алкоголя потенцирует глутаматергические функции, что приводит к усилению нейротоксического эффекта эндогенных возбуждающих аминокислот и, возможно, запускает процессы, обуславливающие последующую гибель нейронов [3, 19].

Хроническое употребление этанола вызывает развитие толерантности и алкогольной зависимости. В формировании и поддержании этих эффектов играют роль определенные нейрогормоны, нейромедиаторные системы, а также трансдуцирующие сигнальные системы вторичных посредников, состояние ионных каналов и структурных компонентов нейрональных мембран, в том числе регуляторных G-белков. В развитии алкогольной зависимости чрезвычайно большое значение имеют подкрепляющие свойства этанола, обусловленные в ряде случаев генетическими факторами [3].

Норадренергические рецепторы являются функциональной единицей норадренергической системы, выделяют α_1 , α_2 , β_1 и β_2 -рецепторы. Существуют данные, свидетельствующие о гипочувствительности α_1 -адренорецепторов к агонисту в период алкогольной зависимости. Через длительное время после прекращения потребления алкоголя наблюдалось нарушение функци-

онального состояния $\alpha 1$ -адренорецепторов. У пациентов с алкогольной зависимостью обнаружено изменение функционального состояния данного рецептора. Десинтезация $\alpha 1$ -адренорецепторов происходит из-за длительного потребления этанола, имеет связь с механизмом формирования синдрома зависимости [22].

В ряде экспериментальных исследований на фоне хронической алкогольной интоксикации у животных через 7 суток в стволе головного мозга наблюдалось снижение концентрации дофамина, что указывает на достаточно раннее формирование признаков нарушения данной нейромедиаторной системы и приводит к выраженному дефициту дофаминергической нейротрансмиссии. Отмечались также значительный рост концентрации гомованилиновой кислоты и снижение содержания триптофана [23, 24].

В стволе головного мозга при введении алкоголя в течение 14 суток наблюдалось снижение уровня дофамина и увеличение содержания гомованилиновой кислоты. При 21-дневной алкогольной интоксикации происходило снижение содержания дофамина в этом регионе мозга, а также повышение уровня его метаболита – гомованилиновой кислоты. Концентрация серотонина уменьшалась, отмечалось также снижение содержания 5-окситриптофана и повышение уровня 5-оксииндолуксусной кислоты.

Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина и норадреналина в стволе головного мозга и повышением уровня гомованилиновой кислоты, а также серотонина [24]. Одним из важнейших аспектов влияния алкогольной интоксикации на дофаминергическую систему в стволе головного мозга является локализация здесь так называемой «системы подкрепления», занимающей важное место в нейрохимических механизмах формирования алкоголизма [3].

Введение алкоголя в течение 7 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина и серотонина на фоне стабильного содержания норадреналина и ГАМК в больших полушариях. При увеличении сроков алкоголизации до 14 суток в данном отделе наблюдались незначительный рост содержания норадреналина и заметное повышение глутамата, триптофана, а уровень серотонина оставался пониженным. 21-дневная алкогольная интоксикация приводила к снижению содержания дофамина и серотонина. Кроме того, в больших полушариях происходило увеличение концентрации ГАМК, глутамата и триптофана. Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина и серотонина. В данных экспериментальных условиях также наблюдался рост содержания триптофана [25].

Введение алкоголя в течение 7 суток приводило к снижению уровней нейромедиаторных аминокислот: глутамата, аспартата и ГАМК в таламической области. При 14-суточной алкоголизации установлено снижение уровней норадреналина и 5-окситриптофана, а также отмечен незначительный рост концентрации глицина [25].

При 21-суточной алкогольной интоксикации наблюдалось снижение содержания дофамина. Уровень метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты – повышался, а также имелся рост содержания триптофана. Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации норадреналина и дофамина. Содержание гомованилиновой кислоты при этом было повышено. При 28-суточной алкоголизации показатели серотонинергической нейромедиаторной системы не изменялись в таламической области. В данных экспериментальных условиях наблюдалось повышение содержания триптофана, а также снижение уровня глицина [23, 25].

В мозжечке головного мозга при 14-суточной алкоголизации имелся значительный рост концентрации одного из метаболитов дофамина – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты. Влияние хронической алкогольной интоксикации на дофаминергическую нейромедиаторную систему мозжечка ограничивалось увеличением уровня самого нейромедиатора при 21-суточном введении этанола [24].

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация сопровождается формированием нейромедиаторных нарушений в разных отделах головного мозга. Они начинают проявляться уже на ранних сроках алкоголизации (7 суток) и выражаются истощением запасов катехоламинов в больших полушариях и стволе мозга. К концу месячного срока алкогольной интоксикации этот эффект распространяется на другие отделы ЦНС с наибольшей выраженностью в таламической области и стволе. Усиленное высвобождение и обмен серотонина проявляется на всем протяжении алкоголизации только в больших полушариях [25, 26].

Нейромедиаторные изменения в головном мозге при алкогольном абстинентном синдроме

После длительного употребления алкогольных напитков наступает состояние, называемое алкогольным абстинентным синдромом, который наблюдается на второй и третьей стадиях алкоголизма. Данное состояние обусловлено стадией заболевания, физиологическими особенностями организма и сопровождается соматическими, вегетативными, неврологическими и психическими нарушениями [3, 4].

Среди многочисленных работ, посвящённых изучению данного синдрома, наибольшее внимание привлекают исследования, посвященные эффектам алкогольного абстинентного синдрома на моноамины [15, 27, 28]. Установлено, что уже через 3 часа после последнего введения этанола в коре больших полушарий головного мозга наблюдается повышение уровня глутамата, тогда как через 1 сутки отмечается рост концентрации 5-окситриптофана, а также 5-оксииндолуксусной кислоты, глутамата и существенное повышение уровней дофамина и серотонина [28]. Через 36 часов повышается концентрация аспартата и снижаются уровни ГАМК и глицина.

Алкогольный постинтоксикационный синдром длительностью трое суток приводит к повышению уровня дофамина, норадреналина и гомованилиновой кислоты в коре больших полушарий, а через 5 суток отмечается рост уровня только глутамата. При алкогольной абстиненции продолжительностью 7 суток происходит снижение концентрации 3,4-диоксифенилацетилюксусной кислоты и увеличение содержания норадреналина в больших полушариях головного мозга [27, 28].

Таким образом, алкогольный постинтоксикационный синдром продолжительностью 1 сутки приводит к росту дофамина, который нормализуется к концу недельного срока, а через трое суток наблюдается относительная нормализация показателей нейромедиации в больших полушариях мозга [27].

В мозжечке через 12 часов после отмены этанола имелось снижение уровней триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. К концу первых суток алкогольной абстиненции происходило повышение концентрации норадреналина и снижение – дофамина, что скорее всего является причиной увеличения уровня 3,4-диоксифенилацетилюксусной кислоты. Концентрация серотонина оставалась неизменной, однако снизилось содержание его метаболической формы – 5-оксииндолуксусной кислоты. Через трое суток наблюдается резкое увеличение концентрации тормозных аминокислот – ГАМК и глицина, а после 5-суточной алкогольной абстиненции – повышение концентрации норадреналина. В мозжечке при 7-суточном постинтоксикационном синдроме отмечалось уменьшение концентрации дофамина, что сопровождалось увеличением уровней гомованилиновой и 3,4-диоксифенилуксусной кислот, а также содержания норадреналина. Концентрация серотонина повышалась, уровень же его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты – наоборот снижался [28].

На фоне постинтоксикационного синдрома имеет место активация и повышение уровня возбуждающих аминокислот-медиаторов в мозжечке [3, 27].

В таламической области алкогольный абстинентный синдром продолжительностью три часа приводил к снижению уровня дофамина и его

метаболита – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты, а также уменьшению концентрации ГАМК и глицина. Через 1 сутки наряду с ростом концентрации дофамина регистрировалось снижение содержания 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Уменьшение концентрации серотонина при этом сопровождалось падением содержания его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты. Увеличение сроков абстинентного синдрома до трех суток приводило к снижению концентрации гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот. Через 7 суток в таламической области на фоне неизменного дофамина и норадреналина отмечены снижение концентрации серотонина, рост уровня гомованилиновой кислоты и снижение содержания глутамата [28].

Алкогольный постинтоксикационный синдром длительностью трое суток сопровождался относительной нормализацией показателей нейромедиации в таламической области [15, 28].

При синдроме отмены этанола в стриатуме имелся рост уровня дофамина, 3-метокситриптамина, 3,4-диоксифенилацетилюксусной кислоты, а также гомованилиновой кислоты. Уровень норадреналина снижался, что свидетельствовало об ускоренном кругообороте дофамина как за счет усиления синтеза медиатора, так и за счет его синаптического выброса и деградации [15].

На высоте наибольших проявлений алкогольного абстинентного синдрома (1 сутки) в описанных выше отделах мозга отмечалось повышение содержания дофамина, которое нормализовалось к концу недельного срока данного экспериментального состояния [4].

При алкогольном абстинентном синдроме длительностью трое суток наблюдались нормализация показателей нейромедиации в больших полушариях головного мозга и таламической области, а также понижение концентрации норадреналина в стволе [4, 28], недельное алкогольное абстинентное состояние приводило к разнонаправленным сдвигам содержания норадреналина в больших полушариях и стволе головного мозга [27, 28].

Таким образом, алкогольная интоксикация сопровождается существенными нейромедиаторными нарушениями в разных отделах головного мозга. Выраженность данных нарушений определяется видом интоксикации (острая, хроническая, абстинентный синдром), а также структурно-функциональными особенностями ЦНС.

Литература

1. Тюренков, И. Н. Роль ГАМК-рецепторов в развитии патологических процессов / И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 2. – С. 47-52.
2. Пивоварчик, М. Н. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола / М. Н. Пивоварчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 4. – С. 3-6.
3. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости / В. Б. Долго-Сабуров [и др.] // Medline.ru. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 1423-1436.
4. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации : монография / С. В. Лелевич – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 248 с.
5. Бородкина, Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков, В. В. Ковтун // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 75-79.
6. Majchrowicz, E. Comparison of ethanol withdrawal syndrome in humans and rats / E. Majchrowicz // Adv.

- Exp. Med. Biol. – 1977. – № 85 В. – P. 15-23.
7. Alcohol, acetaldehyde and salsolinol-induced alterations in functions of cerebral GABA/benzodiazepine receptor complex / K. Kuriyama [et al.] // *Physiol. Behav.* – 1987. – Vol. 40, № 3. – P. 393-399.
 8. Sulzer, D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission / D. Sulzer // *Neuron.* – 2011. – Vol. 69, № 4. – P. 628-649.
 9. Взаимодействие холецистокениновой и дофаминовой систем мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и в условиях отмены алкоголя / Т. В. Проскуракова [и др.] // *Нейрохимия.* – 2000. – Т. 17, № 2. – С. 115-122.
 10. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме / В. А. Сметанин [и др.] // *Известия Пензенского государственного педагогического университета.* – 2008. – № 14. – С. 49-53.
 11. Сиволап, Ю. П. Алкогольная болезнь мозга: типология, патогенез, подходы к лечению / Ю. П. Сиволап // *Наркология.* – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 69-72.
 12. Шабанов, П. Д. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров // *Наркология.* – 2002. – № 6. – С. 8-11.
 13. Blum, K. Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease / K. Blum, M. Trachtenberg // *Int. J. Addict.* – 1988. – Vol. 23, № 8. – P. 781-796.
 14. Ангельчева, О. И. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме / О. И. Ангельчева, О. Е. Зиновьева, Н. Н. Яхно. – Москва : МЕД пресс-информ. – 2009. – 80 с.
 15. Лелевич, В. В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.45 ; 03.00.04 / В. В. Лелевич ; Центр наркологии. – Москва, 1992. – 38 с.
 16. Brodie, M. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro / M. Brodie, S. Shefner, T. Dunwiddie // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 508, № 1. – P. 65-69.
 17. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18) F] fallypride / M. Slifstein [et al.] // *Synapse.* – 2010. – Vol. 64, № 5. – P. 350-362. – doi: 10.1002/syn.20734.
 18. Uhart, M. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research / M. Uhart, G. Wand // *Addict. Biol.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 43-64. – doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00131.x.
 19. Faingold, C. Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures / C. Faingold, Y. Li, M. S. Evans // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 868, № 2. – P. 287-295.
 20. Курсов, С. В. Острое отравление этанолом / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, В. И. Кривобок // *Медицина неотложных состояний.* – 2012. – № 7. – С. 46-47 ; № 8. – С. 22-35.
 21. Лелевич, С. В. Особенности нейромедиации в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // *Вопросы наркологии.* – 2010. – № 3. – С. 56-59.
 22. Анохина, И. П. Структура и функции $\alpha 2$ -рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости / И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, В. А. Томилин // *Наркология.* – 2008. – № 1. – С. 22-28.
 23. Лелевич, С. В. Центральные и периферические метаболические механизмы хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // *Наркология.* – 2013. – № 7. – С. 50-56.
 24. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2011. – № 4. – С. 58-61.
 25. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский – Минск : Наука и техника, 1995. – 280 с.
 26. Пивоварчик, М. Н. Изменение дофаминовой, серотониновой и опиоидной нейромедиаторных систем при адаптации мозга крыс к длительному действию этанола / М. Н. Пивоварчик // *Украинский биохимический журнал.* – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 93-97.
 27. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы коры больших полушарий и мозжечка головного мозга при алкогольном и морфиновом постинтоксикационном синдроме / С. В. Лелевич // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 26-30.
 28. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2011. – Т. 74, № 2. – С. 29-33.

References

1. Tjurenkov IN, Perfilova VN. Rol GAMK-receptorov v razvitii patologicheskikh processov. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija.* 2011;74(2):47-52. (Russian).
2. Pivovarchik MN. Uchastie opioidnoj i dofaminovoj sistem mozga v realizacii addiktivnyh svojstv jetanola. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2003;4:3-6. (Russian).
3. Dolgo-Saburov VB, Petrov AN, Lisickij DS, Beljaev VA. Centralnye nejrohimiicheskie jeffekty ostrogo i hronicheskogo vozdeystvija jetanola. *Mehanizmy tolerantnosti i zavisimosti. Medline.ru.* 2011;12(2):1423-1436. (Russian).
4. Lelevich SV. Centralnye i perifericheskie mehanizmy alkoholnoj i morfinovoj intoksikacii. Grodno: GrGMU; 2015. 248 p. (Russian).
5. Borodkina LE, Tjurenkov IN, Kovtun VV. Hronicheskaja alkogolizacija i GAMK-ergicheskaja sistema. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija.* 2002;65(3):75-79. (Russian).
6. Majchrowicz E. Comparison of ethanol withdrawal syndrome in humans and rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1977;85(B):15-23.
7. Kuriyama K, Ohkuma S, Taguchi J, Hashimoto T. Alcohol, acetaldehyde and salsolinol-induced alterations in functions of cerebral GABA/benzodiazepine receptor complex. *Physiol. Behav.* 1987;40(3):393-399.
8. Sulzer D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron.* 2011;69(4):628-649.
9. Proskurjakova TV, Pankratova NV, Shohonova VA, Filatova TS, Vekshina NL. Vzaimodejstvie holecistokini-novoj i dofaminovoj sistem mozga krysa pri hronicheskoy alkoholnoj intoksikacii i v uslovijah otmeny alkogolja. *Nejrohimiija.* 2000;17(2):115-122. (Russian).

10. Smetanin VA, Bardinova ZhS, Petrushova OP, Gengin MT. Vlijanie jetanola na uroven nejropeptidov v organizme. *Izvestija Penzenskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2008;14:49-53. (Russian).
11. Sivolap JuP. Alkoholnaja bolezn mozga: tipologija, patogeneza, podhody k lecheniju. *Narkologija*. 2006;1:69-72. (Russian).
12. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshherov ShK. Aktivacija jetanolom mehanizmov mozgovogo podkrepljenja. *Narkologija*. 2002;6:8-11. (Russian).
13. Blum K, Trachtenberg M. Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease. *Int. J. Addict*. 1988;23(8):781-796.
14. Angelcheva OI, Zinoveva OE, Jahno NN. Nervno-myshechnye narushenija pri hronicheskom alkoholizme. Moskva: MED press-inform; 2009. 80 p. (Russian).
15. Lelevich VV. Rol narushenij uglevodno-jenergeticheskogo obmena golovnogogo mozga v patogeneze jeksperimentalnogo alkoholizma [masters thesis]. Moskva: Centr narkologii; 1992. 38 p. (Russian).
16. Brodie M, Shefner S, Dunwiddie T. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro. *Brain Res*. 1990;508(1):65-69.
17. Slifstein M, Kegeles LS, Xu X, Thompson JL, Urban N, Castrillon J, Hackett E, Bae SA, Laruelle M, Abi-Dargham A. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18) F] fallypride. *Synapse*. 2010;64(5):350-362. doi: 10.1002/syn.20734.
18. Uhart M, Wand G. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addict Biol*. 2009;14(1):43-64. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00131.x.
19. Faingold C, Evans MS. Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures. *Brain Res*. 2000;868(2):287-295.
20. Kursov SV, Mihnevich KG, Krivobok VI. Ostroe otravlenie jetanolom. *Medicina neotlozhnyh sostojanij*. 2012;7:46-47,8:22-35. (Russian).
21. Lelevich SV, Lelevich VV, Doroshenko EM. Osobennosti nejromediatsii v golovnom mozge krysa pri hronicheskoj alkoholnoj intoksikatsii. *Voprosy narkologii*. 2010;3:56-59. (Russian).
22. Anohina IP, Vekshina NL, Tomilin VA. Struktura i funktsii α 2-receptorov i ih rol v razvitii alkoholnoj i narkoticheskoj zavisimosti. *Narkologija*. 2008;1:22-28. (Russian).
23. Lelevich SV, Barkovskij EV. Central'nye i perifericheskie metabolicheskie mehanizmy hronicheskoj alkoholnoj intoksikatsii. *Narkologija*. 2013;7:50-56. (Russian).
24. Lelevich SV. Nejromediatornye sistemy stvola i mozzhechka golovnogogo mozga pri jeksperimentalnoj hronicheskoj alkohol'noj i morfinovoj intoksikatsii. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;4:58-61. (Russian).
25. Ostrovskij Ju M, Ostrovskij, SJu. Aminokisloty v patogeneze, diagnostike i lechenii alkoholizma. Minsk: Nauka i tehnika; 1995. 280 p. (Russian).
26. Pivovarchik MN. Izmenenie dofaminovoj, serotoninovoj i opioidnoj nejromediatornyh sistem pri adaptatsii mozga krysa k dlitel'nomu dejstvu jetanola. *Ukr. Biohim. Zhurnal*. 2004;76(2):93-97. (Russian).
27. Lelevich SV. Nejromediatornye sistemy kory bolshih polusharij i mozzhechka golovnogogo mozga pri alkoholnom i morfinovom postintoksikacionnom syndrome. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija*. 2012;75(3):26-30. (Russian).
28. Lelevich SV, Doroshenko EM. Sostojanie nejromediatornyh sistem v nekotoryh otdelah golovnogogo mozga krysa v dinamike alkoholnogo postintoksikacionnogo sindroma. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija*. 2011;74(2):29-33. (Russian).

NEUROCHEMICAL ASPECTS OF ALCOHOLIC INTOXICATION

Lelevich S. V., Vialichka I. M., Lelevich V. V.

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The overview provides information on the state of the main neuromediator systems of rat brain in case of alcoholic intoxication. The influence of a single administration of ethanol, chronic alcohol intoxication as well as alcoholic withdrawal syndrome on functioning of the key neurotransmitters in various areas of the brain are discussed.

Keywords: alcohol, brain, dopamine, serotonin, GABA.

Поступила: 12.04.2017

Отрецензирована: 27.04.2017