

Т.С. Воробей, К.Л. Волотовская
**МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ
НА ПРИМЕРЕ НИКОТИНА**

Научный руководитель: ассист. Л.Д. Рагунович

Кафедра нормальной физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

T.S. Vorobey, K.L. Volotovskaya
**MECHANISM OF FORMATION AND MAINTENANCE OF ADDICTION
ON THE EXAMPLE OF NICOTINE**

Tutor: assistant L.D. Ragunovich

Department of Normal Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлено описание анатомо-физиологических и психологических особенностей никотиновой зависимости, известное из данных современной научной литературы и представлено исследование, в ходе которого были выяснены основные психосоциальные факторы ее возникновения и сохранения.

Ключевые слова: никотин, зависимость, мезолимбический путь, дофамин.

Resume. The article presents a description of the anatomical, physiological and psychological characteristics of nicotine addiction, known from modern scientific literature, and presents a study in which the main psychosocial factors of its occurrence and maintenance were identified.

Keywords: nicotine, addiction, mesolimbic pathway, dopamine.

Актуальность. Никотиновая зависимость является важной проблемой общественного здравоохранения. Исследование механизмов формирования и поддержания никотиновой зависимости необходимо для преодоления глобального кризиса, связанного с курением. Ежегодно табак убивает 8 млн человек, включая 1.3 млн жертв пассивного курения, и провоцирует сердечно-сосудистые, онкологические и респираторные заболевания, составляющие 70% предотвратимых смертей. Глобальные потери от курения достигают 1.4 трлн долларов ежегодно (лечение болезней, снижение производительности, экологический ущерб). Более глубокое понимание механизмов никотиновой зависимости позволит разработать новые и более эффективные методы лечения [1].

Цель: изучить механизм формирования и поддержания никотиновой зависимости.

Задачи:

1. Описать, опираясь на данные современной научной литературы анатомо-физиологические и психологические особенности никотиновой зависимости.
2. Выяснить основные психосоциальные факторы ее возникновения и сохранения, используя опрос курящего населения

Материалы и методы. Сравнительный анализ литературы по физиологическим и психологическим механизмам зависимости; проведение опроса и анализ анкетных данных, собранных в рамках исследования.

Результаты и их обсуждение. Никотиновая зависимость формируется вследствие патологической перестройки мезолимбического дофаминового пути, в норме отвечающего за мотивацию, обучение и положительное подкрепление естественных стимулов (пища, социальное взаимодействие). Ключевым звеном является цепь, идущая от вентральной тегментальной области (ВТО) к прилежащему ядру (ПЯ) и находящаяся под контролем префронтальной коры (ПФК), гиппокампа и миндалины. Никотин, связываясь с никотинчувствительными ацетилхолиновыми рецепторами (нАХР) подтипа $\alpha 4\beta 2$ на дофаминергических нейронах ВТО, вызывает их деполяризацию и интенсивный выброс дофамина в ПЯ [2]. Параллельно никотин подавляет активность путем быстрой десенситизации нАХР ГАМКергических интернейронов ВТО, устраняя тормозное влияние и дополнительно усиливая дофаминергическую передачу [2]. Одновременно происходит прямая стимуляция $\alpha 4\beta 2$ -нАХР на глутаматергических терминалях внутри самого прилежащего ядра. Это приводит к повышенному высвобождению глутамата, который активирует mGlu5 на среднешипиковых нейронах ПЯ. Активация mGlu5 усиливает сигнал D1-рецепторов через ФЛ С и внутриклеточный Ca^{2+} , а также подавляет D2-опосредованное торможение аденилатциклазы. Активация D1-рецепторов под действием дофамина из ВТО запускает внутриклеточный сигнальный каскад (цАМФ/ПКА/DARPP-32), резко усиливая синаптическую пластичность и формируя устойчивые ассоциативные связи между актом курения и чувством удовольствия [3]. Дополнительно никотин воздействует на нАХР в префронтальной коре ($\alpha 4\beta 2$) и гиппокампе ($\alpha 7$), усиливая глутаматергическую проекцию из ПФК в ВТО/ПЯ и способствуя объединению контекстуальных воспоминаний, связанных с употреблением никотина, через усиление выброса глутамата в гиппокампе [4].

Постоянная гиперстимуляция мезолимбической системы никотином вызывает стойкие структурные и функциональные изменения в ключевых мозговых структурах, формируя основу зависимости. В прилежащем ядре развивается дисбаланс дофаминовой передачи: плотность D1-рецепторов снижается (формируется толерантность), а D2-рецепторы становятся гиперактивными (обуславливая избегание негативных состояний отмены) [3]. Происходит перестройка афферентных входов: глутаматергические проекции от гиппокампа и миндалины усиливаются, закрепляя контекстуальные и эмоциональные триггеры курения, в то время как модулирующие влияния со стороны ПФК ослабевают [5]. Интегративная роль прилежащего ядра как центра системы вознаграждения, объединяющего дофаминергические сигналы ВТО, глутаматергические сигналы ПФК, гиппокампа и миндалины, трансформируется, способствуя развитию компульсивного поведения [6].

Функции префронтальной коры значительно угнетаются. Хроническая стимуляция $\alpha 4\beta 2$ -нАХР приводит к их длительной десенситизации, и повышение числа mGlu2/3 рецепторов снижая чувствительность ПФК как к никотину, так и к естественным вознаграждающим стимулам [7]. Развивается состояние "гипофронтальности" – снижение метаболической активности и объема серого вещества, связанное с подавлением глутаматергической передачи [8]. Это ослабляет контроль ПФК над подкорковыми структурами (ПЯ, ВТО). Клинически это

проявляется утратой контроля: дорсолатеральная ПФК теряет способность подавлять импульсивные действия; вентромедиальная ПФК становится гиперчувствительной к стрессу, превращая курение в основную стратегию для контроля над собой; орбитофронтальная кора утрачивает способность переоценивать прочно закрепленные ассоциации "курение-вознаграждение". Дофаминергическая обратная связь из прилежащего ядра, в норме поддерживающая поведение, направленное на достижение конкретных целей, извращается, направляя ПФК на поиск никотина [8]. Префронтальная кора из регулятора превращается в "заложника" мезолимбической системы.

Хроническое воздействие никотина на гиппокамп вызывает усиление ассоциативного обучения, связанного с контекстом курения. Дофамин из ВТО (активируя D1-рецепторы) и глутамат (через стимуляцию NMDA-рецепторов) усиливают долговременную потенцию, делая контекстуальные воспоминания исключительно устойчивыми [4]. Подавление нейрогенеза в зубчатой извилине снижает пластичность гиппокампа и способность к адаптивному переобучению, закрепляя ригидные поведенческие паттерны [6]. Десенситизация nAChR на ГАМКергических интернейронах снижает тормозной контроль, повышая тревожность и гиперактивность нейронов гиппокампа при отмене никотина.

Миндалевидное тело – одно из базальных ядер конечного мозга, локализуемое в височной доле, является частью лимбической системы. Одна из главных функций – обработка эмоций, особенно страха и тревоги, формирование эмоциональной памяти, обеспечивает реакцию на стресс и вознаграждение. Миндалевидное тело имеет проекции в ВТО и ПЯ через дофаминергические и глутаматергические нейроны. Миндалины связывают удовольствие, которое непосредственно вызвано выбросом дофамина в ПЯ, с контекстом (место, люди, эмоции), формируя условные рефлексы (курение в стрессовой ситуации – миндалина запоминает никотина как облегчение). Никотин может непосредственно влиять на миндалину через $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, происходит усиление дофаминовой передачи и эмоционального подкрепления и через $\alpha 7$ -nAChR участвует в обработке стресса и тревоги, а именно подавляя выброс глутамата и кортиколиберина [2]. При отмене никотина десенситизация $\alpha 7$ -nAChR и отсутствие их тормозящего влияния приводят к резкому усилению выброса кортиколиберина и глутамата [7]. Результаты опроса 150 респондентов, потребляющих никотин, ярко иллюстрируют, как вещество перестраивает ключевые системы мозга, прежде всего мезолимбический дофаминовый путь. Доминирующая причина начала курения/парения – снятие стресса и тревоги (58%) – напрямую связана со способностью никотина искусственно стимулировать выброс дофамина в прилежащем ядре. Этот "обход" естественной системы вознаграждения создает ложное, но ощутимое облегчение. При этом любопытство (45%) и желание нового опыта (35%) как причины начала отражают изначальную активацию мезолимбического пути новизной, которая быстро подменяется зависимостью.

Переход к хроническому употреблению (61% продолжают для снятия стресса, 59% – из-за закрепившейся привычки/ритуала) демонстрируют явные нейроадаптации, связанные с регулярным потреблением никотина. Ритуализация

поведения (например, перекур с кофе) формирует прочные ассоциативные связи через усиление глутаматергической передачи между гиппокампом (запоминающим контекст) и ПЯ. Вкусовые ощущения (47%) также подкрепляются дофаминовым выбросом в ПЯ. Ослабление влияния окружения (только 11%) при продолжении употребления говорит о переходе зависимости во внутреннюю, биологически обусловленную фазу, где внешние социальные стимулы уступают место внутренней нейрохимической потребности.

Высокий уровень осознания рисков (66% пытались бросить из-за страха серьезных заболеваний) при настолько же высокой частоте срывов (53% – из-за стресса, 35% – из-за скуки, 21% – из-за чувства пустоты) связан с ослаблением контролирующей функции префронтальной коры, ответственной за осознание долгосрочных последствий и рациональное решение бросить. Это приводит к невозможности противостоять импульсу, несмотря на знание о вреде. Стресс становится невыносимым без никотина, так как ПФК теряет способность к естественной регуляции эмоций. Снижение плотности D1-рецепторов в прилежащем ядре при отмене притупляет способность испытывать удовольствие от естественных стимулов (еда, общение). Нормальный уровень дофамина воспринимается как дефицит, «пустота».

Низкая востребованность психологической помощи (только 20% видят в ней решение) при доминировании стресса как причины срыва (53%) – следствие искаженной оценки самой зависимости: из-за привыкания к «быстрому решению» при помощи никотина, проработка более глубоких причин стресса часто игнорируется. При этом запрос на изменение окружения/привычек (43%) и поддержку близких (33%) косвенно подтверждает важность работы с контекстуальными триггерами, связанными с гиппокампом, и необходимость стимуляции естественных дофаминовых путей через социальное подкрепление.

Группа, не планирующая бросать (33%), или не видящая решения (часть ответивших "Не знаю/не планирую бросать" – 33%), демонстрирует крайнюю степень нейроадаптации, связанную с доминированием патологических нейронных сетей, сформированных никотином. Страх неполноценного удовольствия без курения (отмеченный 23%) – прямое следствие дисбаланса D1/D2 в ПЯ и снижения чувствительности к естественным наградам.

Выводы. Совокупность описанных нейроадаптаций формирует самоподдерживающийся патологический цикл. Контекстуальные триггеры (обрабатываемые гиппокампом и миндалиной) активируют глутаматергические проекции в ПЯ и ВТО, провоцируя тягу даже в отсутствие никотина. Структурные изменения (десенситизация рецепторов, усиление синаптической эффективности, особенно в гиппокампе) создают устойчивые патологические нейронные сети. Чувствительность к естественным вознаграждениям снижается из-за дисбаланса D1/D2 передачи в прилежащем ядре. Контролирующая функция ПФК значительно ослаблена гипофронтальностью, лишая человека способности противостоять импульсивному влечению или рационально оценивать долгосрочные последствия. Повсеместность контекстуальных триггеров, закодированных гиппокампом, поддерживает высокий риск рецидивов. Таким образом, никотин вызывает глубокую

и стойкую перестройку системы вознаграждения мозга, объясняя хронический характер зависимости и трудности в достижении длительной ремиссии.

Литература

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Женева : ВОЗ, 2021. – 232 с. – Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348537/9789240039322-eng.pdf?sequence=1>. – Дата обращения: 12.04.2025. – ISBN 978-92-4-003932-2.
2. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction [Электронный ресурс] // Science Advances. – 2020. – Vol. 6, № 22. – Статья eaay9763. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay9763>. – Дата обращения: 09.04.2025.
3. Effect of acute nicotine administration on striatal dopamine output and metabolism in rats kept at different ambient temperatures [Электронный ресурс] // British Journal of Pharmacology. – 2008. – Vol. 154, № 1. – С. 185-193. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.056>. – Дата обращения: 12.04.2025.
4. Glutamate and reinstatement [Электронный ресурс] // Current Opinion in Pharmacology. – 2009. – Vol. 9, № 1. – С. 59-64. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.003>. – Дата обращения: 19.04.2025.
5. Nicotine Addiction [Электронный ресурс] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362, № 24. – С. 2295-2303. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/NEJMr0809890>. – Дата обращения: 18.04.2025.
6. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis [Электронный ресурс] // The Lancet Psychiatry. – 2016. – Vol. 3, № 8. – С. 760-773. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8). – Дата обращения: 15.04.2025.
7. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics [Электронный ресурс] // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2009. – Vol. 49. – С. 57-71. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>. – Дата обращения: 17.04.2025.
8. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications [Электронный ресурс] // Nature Reviews Neuroscience. – 2011. – Vol. 12, № 11. – С. 652-669. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nrn3119>. – Дата обращения: 10.04.2025.