

T.C. Vorobey, K.L. Volotovskaya
**МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ
И ЕГО СВЯЗЬ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. Ф.И. Висмонт
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск

T.S. Vorobey, K.L. Volotovskaya
**THE MECHANISM OF NICOTINE ADDICTION AND ITS RELATION
TO PSYCHOLOGICAL DISORDERS**

Tutor: doctor of Science, professor F.I. Vismont
Department of Pathological Physiology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье рассмотрены современные представления о нейробиологических механизмах формирования никотиновой зависимости, включая роль мезолимбической дофаминергической системы, никотинчувствительных ацетилхолиновых рецепторов и нарушений нейропластичности. Особое внимание уделено связи никотиновой зависимости с тревожными и депрессивными расстройствами, а также роли $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в патогенезе когнитивных и аффективных нарушений. В ходе собственного исследования установлено, что высокая степень никотиновой зависимости ассоциирована с более выраженными проявлениями тревожности и депрессии.

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

Resume. The article reviews current concepts of the neurobiological mechanisms underlying nicotine addiction, including the role of the mesolimbic dopaminergic system, nicotinic acetylcholine receptors, and impaired neuroplasticity. Particular attention is paid to the relationship between nicotine addiction and anxiety-depressive disorders, as well as to the role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in the pathogenesis of cognitive and affective dysfunctions. The authors' study demonstrated that a high level of nicotine dependence is associated with more pronounced symptoms of anxiety and depression.

Keywords: nicotine, addiction, mesolimbic pathway, dopamine, anxiety, depression.

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: описать особенности формирования и поддержания никотиновой зависимости и ее связь с психическими расстройствами.

Задачи:

1. Описать анатомо-физиологические и психологические особенности никотиновой зависимости

2. Проведение тестов FTND, PHQ-9, GAD-7 среди студентов БГМУ

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. Формирование никотиновой зависимости обусловлено комплексной патологической перестройкой мезолимбического дофаминового пути, связывающего вентральную тегментальную область, прилежащее ядро, префронтальную кору, гиппокамп и миндалевидное тело. Первичным триггером данного процесса выступает связывание никотина с никотинчувствительными ацетилхолиновыми рецепторами подтипа $\alpha 4\beta 2$ на дофаминергических нейронах вентральной тегментальной области, что вызывает их деполяризацию и массивный выброс дофамина в прилежащем ядре [2]. Одновременно с этим происходит быстрая десенситизация рецепторов на ГАМКергических интернейронах, что устраняет их тормозное влияние и дополнительно потенцирует дофаминергическую передачу [2]. На уровне самого прилежащего ядра никотин стимулирует пресинаптические $\alpha 4\beta 2$ -рецепторы на глутаматергических терминалях, усиливая высвобождение глутамата, который активирует metabotropic рецепторы mGlu5 на среднешипиковых нейронах. Это приводит к синергическому усилению сигнального каскада D1-рецепторов через фосфолипазу C, внутриклеточный кальций и систему цАМФ/ПКА/DARPP-32, резко повышая синаптическую пластичность и прочно закрепляя ассоциативные связи между курением и положительным подкреплением [8]. Дополнительное вовлечение $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе усиливает глутаматергическую проекцию к структурам системы вознаграждения, способствуя интеграции контекстуальных воспоминаний, ассоциированных с употреблением никотина [6]. Длительная гиперстимуляция мезолимбической системы запускает каскад стойких структурно-функциональных изменений, трансформирующих интегративную роль прилежащего ядра и ведущих к компульсивному поведению. В прилежащем ядре формируется рецепторный дисбаланс, характеризующийся снижением плотности D1-рецепторов, что обуславливает толерантность, и гиперактивацией D2-рецепторов, отвечающих за избегание негативных состояний отмены [8]. При этом глутаматергические входы от лимбических структур усиливаются, а модулирующий контроль со стороны префронтальной коры критически ослабевает [3]. Интегративная роль прилежащего ядра как центра системы вознаграждения, объединяющего дофаминергические сигналы ВТО, глутаматергические сигналы ПФК, гиппокампа и миндалины, трансформируется, способствуя развитию компульсивного поведения [5]. Хроническое воздействие никотина на $\alpha 4\beta 2$ -рецепторы коры вызывает их длительную десенситизацию и компенсаторное увеличение плотности рецепторов mGlu2/3, снижая чувствительность к естественным стимулам и формируя состояние «гипофронтальности» [4]. Клинически это выражается в угнетении метаболической активности префронтальной коры и уменьшении объема ее серого вещества [7]. В результате дорсолатеральная префронтальная кора теряет способность подавлять импульсивные действия, вентромедиальная область становится гиперчувствительной к стрессу, превращая курение в доминирующую копинг-

стратегию, а орбитофронтальная кора утрачивает пластичность для переоценки сформированных патологических ассоциаций [7]. Таким образом, высшие регуляторные центры переходят в подчиненное положение по отношению к подкорковым структурам.

Параллельные изменения затрагивают гиппокамп и миндалевидное тело, предопределяя ригидность поведенческих паттернов и высокий риск рецидивов. В гиппокампе синергичное действие дофамина и глутамата через D1- и NMDA-рецепторы активирует долговременную потенцию, делая контекстуальные воспоминания чрезвычайно устойчивыми [6]. Подавление нейрогенеза в зубчатой извилине снижает способность к адаптивному переобучению, закрепляя ригидные поведенческие паттерны [5]. Миндалины, обеспечивающая обработку эмоций и реакцию на стресс, связывает гедонистический эффект курения с внешними триггерами, формируя условные рефлексы облегчения тревоги. Прямое воздействие никотина на $\alpha 4\beta 2$ - и $\alpha 7$ -рецепторы миндалевидного тела модулирует эмоциональное подкрепление и временно подавляет выброс глутамата и кортиколиберина [2]. Однако в условиях абстиненции десенситизация $\alpha 7$ -рецепторов и выключение их тормозного контроля приводят к компенсаторному рикошетному выбросу кортиколиберина и глутамата, что клинически манифестирует в виде выраженной тревожности и гиперактивности лимбической системы [4].

Особое значение в контексте коморбидности никотиновой зависимости с аффективными и психотическими нарушениями имеют рецепторы $\alpha 7$ -типа, представляющие собой гомопентамерные ионные каналы. Данные позитронно-эмиссионной томографии свидетельствуют о достоверном снижении доступности $\alpha 7$ -рецепторов в гиппокампе и префронтальной коре при шизофрении и аффективных расстройствах, что напрямую коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита и выраженностью симптоматики. При шизофрении дефицит $\alpha 7$ -рецепторов на ГАМКергических интернейронах приводит к дизингибции глутаматергических пирамидных нейронов, вызывая патологическую нейронную гипервозбудимость, лежащую в основе позитивной симптоматики и нарушений сенсорного гейтинга. В рамках патогенеза депрессии $\alpha 7$ -рецепторы вовлечены в регуляцию стресс-ответа через холинергический противовоспалительный путь на клетках микроглии. Их дисфункция усиливает выброс провоспалительных цитокинов, угнетает нейрогенез в гиппокампе и гиперактивирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось с избыточной секрецией кортизола. Снижение базального уровня дофамина в мезолимбической системе вследствие дефицита $\alpha 7$ -рецепторов манифестирует в виде ангедонии. Экзогенный никотин, выступая агонистом, временно компенсирует этот дефицит, улучшая когнитивные функции и нормализуя баланс нейромедиаторов, что объясняет феномен самолечения у данной когорты пациентов. Тем не менее, хроническое курение ведет к последующей десенситизации рецепторов, замыкая патологический круг и усугубляя тяжесть как психической патологии, так и зависимости.

Эмпирический анализ данных 60 респондентов показал, что средний уровень никотиновой зависимости по шкале Фагерстрема составил 4.5 ± 3.0 балла, а показатели депрессии и тревожности находились в диапазоне легкой и умеренной степени выраженности. Отклонение распределения от нормального потребовало

применения непараметрических методов анализа. При сравнительном анализе групп с низкой и высокой степенью зависимости были зафиксированы статистически значимые различия: у респондентов с выраженной зависимостью уровни депрессии (11.36 ± 7.43 против 6.66 ± 5.12 ; $p=0.021$) и тревожности (10.14 ± 7.01 против 5.81 ± 4.41 ; $p=0.013$) оказались достоверно выше, что подтверждает гипотезу о нарастании аффективной симптоматики по мере хронизации аддикции. Данный феномен патофизиологически объясняется развитием гиподофаминергического состояния вследствие истощения мезолимбического пути, а также сопутствующей дисфункцией $\alpha 7$ -рецепторов и гиперактивацией стресс-систем. Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между показателями тревоги и депрессии ($r_s=0.834$; $p<0.001$), отражающую общность их центральных нейробиологических механизмов. В то же время, слабая корреляция между уровнем никотиновой зависимости и аффективными индексами ($r_s \approx 0.15-0.20$) указывает на то, что на начальных этапах никотин выполняет компенсаторную функцию самолечения, которая сменяется усугублением нейрохимического дисбаланса при долгосрочном воздействии.

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] / World Health Organization – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348537/9789240039322-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 12.04.2025)
2. Current advances in research in treatment and recovery: Nicotine addiction [Электронный ресурс] / ScienceAdvances – Электрон. журн. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay9763> (дата обращения: 09.04.2025)
3. Nicotine Addiction [Электронный ресурс] / The New England journal of medicine – Электрон. журн. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890> (дата обращения: 18.04.2025)
4. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics [Электронный ресурс] / Annual reviews – Электрон. журн. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742> (дата обращения: 17.04.2025)

5. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis [Электронный ресурс] / Lancet Psychiatry – Электрон. журн. – 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)
6. Glutamate and reinstatement [Электронный ресурс] / Current Opinion in Pharmacology medicine – Электрон. журн. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.003> (дата обращения: 19.04.2025)
7. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications [Электронный ресурс] / Nature Reviews Neuroscience – Электрон. журн. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nrn3119> (дата обращения: 10.04.2025)
8. Effect of acute nicotine administration on striatal dopamine output and metabolism in rats kept at different ambient temperatures [Электронный ресурс] / British Journal of Pharmacology – Электрон. журн. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.056> (дата обращения: 12.04.2025)