

Оптогенетические подходы к анализу роли дофаминергической нейромедиации в развитии зависимости от алкоголя: от корреляций к механизмам

Будыгин Е.А.

Уэйк Форест Медицинский Центр, Уинстон-Салем, Северная Каролина, США

Резюме. Несмотря на многолетнее изучение роли дофаминергических механизмов в процессе формирования алкогольной зависимости, полученные доказательства являются косвенными и корреляционными по своей сущности. Благодаря последним технологическим достижениям, появилась возможность изучить причинно-следственную связь между нейрохимическими изменениями в отдельных мозговых структурах и аддиктивным поведением. В представленной работе мы использовали новейший оптогенетический подход для выявления роли дофаминергической нейромедиации в контроле мотивационного компонента потребления алкоголя.

Ключевые слова: Оптогенетика, дофамин, алкоголь, аддикция.

Optogenetic approaches for the analysis of the role of dopaminergic neurotransmission in the development of alcohol dependence: from correlations to mechanisms

Budygin E.A.

Wake Forest Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, USA

Summary. Despite many years of work on dopaminergic mechanisms of alcohol addiction, much of this evidence remains mostly correlative in nature. Fortunately, the latest technological advances have provided the opportunity to explore the causal role of neurochemical changes within brain regions involved in addictive behaviors. In this work using optogenetics, we have attempted to answer the question of how dopamine release dynamics control the motivational component of alcohol drinking behavior.

Keywords: Optogenetics, dopamine, alcohol, addiction.

Алкоголизм остаётся широко распространённым психическим заболеванием, приводящим к различным социально-экономическим проблемам в нашем обществе. К сожалению, современная фармакотерапия алкогольной зависимости недостаточна эффективна, а число используемых препаратов сильно ограничено. Одна из главных причин, лежащих в основе данной ситуации, является отсутствие полноценных знаний нейрохимических механизмов, отвечающих за развитие и дальнейшее прогрессирование патологической мотивации к потреблению алкоголя. Совершенно очевидно, что без понимания таких механизмов создание высокоэффективных лекарств крайне затруднено и существенно замедлено.

На сегодня хорошо известно, что алкоголь воздействует на многие нейромедиаторные системы мозга, такие как серотонинергическая, глутаматергическая, дофаминергическая и норадренергическая. В течение последних 20-ти лет наибольшее внимание сосредоточено на мезолимбической дофаминовой нейромедиации, которая существенно разбалансирована у пациентов с различными видами наркомании и алкоголизма.

Мезолимбическая система представлена телами дофаминергических нейронов, находящимися на уровне вентральной области покрышки и их аксональными окончаниями в прилежащем ядре, миндалине, гиппокампе и префронтальной коре

мозга. Электрическая стимуляция прилежащего ядра у пациентов с алкогольной зависимостью эффективно снижает потребление алкоголя. Тем не менее, вполне возможно, что данное воздействие, вызывающее выброс многочисленных нейротрансмиттеров в разных областях мозга, обеспечивает свой эффект с помощью не дофаминергических механизмов. Поэтому, несмотря на многочисленные данные, которые в большей степени несут корреляционный характер, принципиальные вопросы относительно роли дофамина в аддикции к алкоголю остаются не отвеченными.

Важно отметить, что до недавнего времени было невозможно проанализировать причинно-следственную роль конкретных нейротрансмиттерных систем в регуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя. Однако современная оптогенетика предоставила средства для экспериментального контроля активации и ингибирования специфических нейронных субпопуляций в гетерогенных областях мозга с различными нейротрансмиттерными системами. Недавно было разработано несколько эффективных стратегий для встраивания опсинов в дофаминергические нейроны мозга трансгенных линий мышей и крыс. Мы создали новый вирусный комплекс, который может быть использован на обычных животных (не модифицированных генетически). С помощью этого метода экспрессия канального родопсина-2 (CR-2) происходит селективно на

дофаминовых клетках благодаря работе тирозин-гидроксилазного промотора, который встроен в вирусный вектор.

В нашем исследовании мы использовали данную стратегию для экспрессии КР-2 на дофаминовых нейронах в вентральной области покрышки крыс, пьющих 20 % раствор алкоголя в свободном доступе или 10 % алкоголь в оперантном тесте после 30 нажатий педали. Таким образом, мы смогли манипулировать дофаминовой трансмиссией, подавая генерируемые лазером световые импульсы через вживлённое оптоволокно в нужный отдел мозга во время сеансов потребления алкоголя. Результаты показали, что оптогенетическая активация дофаминовых нейронов может вызывать высвобождение нейромедиатора в различных режимах, зарегистрированных в мозге как в норме, так и в патологических состояниях. Кратковременная (1 с) высокочастотная (50 Гц) стимуляция вызывала фазические паттерны высвобождения дофамина, которые характеризовались относительно большим (~ 100 нМ) и кратковременным повышением концентрации внеклеточного дофамина в прилежащем ядре. Низкочастотная стимуляция (5 Гц) в течение более длительных периодов (50 с) индуцировала тонические паттерны выброса нейромедиатора с низкими (~ 40 нМ), но продолжительными подъёмами в его концентрации. Мы обнаружили, что оптогенетическое смещение дофаминовой передачи в тонический режим существенно снижает потребление этанола (на 30%, $p < 0.05$), но не воды при свободном доступе животных к растворам. В то же время фазический подъём в дофамине не вызывал достоверных изменений в количестве выпитого алкоголя в условиях данного эксперимента. Однако в оперантном тесте, позволяющем оценить мотивационные изменения, активация прилежащего ядра

с фазическими паттернами увеличивала количество нажатий на педаль для получения алкоголя (на 50%, $p < 0.05$), тогда как тонический режим вызывал существенное ингибирование этого поведения (на 85%, $p < 0.001$).

Данные результаты указывают на дифференцированную роль фазического и тонического дофамина в мотивационном поведении и последующем потреблении алкоголя. Наиболее важным открытием является выявление специфической дофаминовой динамики в пределах отдельной нейрональной цепи, которая позволяет снижать как мотивацию, так и непосредственное потребление алкоголя. Тот факт, что мотивационное поведение может усиливаться или подавляться в зависимости от паттернов дофаминовой трансмиссии в прилежащем ядре, указывает на принципиальное значение дофаминового механизма в развитии алкогольной аддикции.

Полученные данные подтверждают ранее предложенную гипотезу Грэйса, согласно которой именно нарушение баланса между тоническим и фазическим выбросом мезолимбического дофамина приводит к возникновению патологической зависимости от наркотических препаратов и алкоголя. Представленные нами доказательства должны иметь существенное клиническое значение, указывая новую фармакологическую стратегию лечения аддикционных состояний. Такая стратегия должна быть направлена преимущественно на нормализацию пресинаптической регуляции высвобождения дофамина вместо воздействия на постсинаптическое звено нейромедиации. Поиск препарата эффективно снижающего фазический дофаминовый выброс и / или повышающий тоническую активность в прилежащем ядре уже ведётся в моей лаборатории.

Сведения об авторах

Будыгин Евгений Александрович — кандидат биологических наук, профессор департамента Нейробиологии и Анатомии. Уэйк Форест Медицинский Центр, Уинстон-Салем, Северная Каролина, США. E-mail: ebudygin@wakehealth.edu