

Нейробиологические аспекты формирования табачной зависимости

СПЕРАНСКАЯ О.И.

к.м.н., зав. медико-консультативным кабинетом разработки методов диагностики и терапии табачной зависимости ФГУ ГНЦ ССП Росздрава, E-mail: speranskaya08@mail.ru

В аналитическом обзоре представлены данные клинических и клинко-экспериментальных исследований, характеризующие психотропный эффект никотина как сложное комплексное действие, затрагивающее эмоционально-аффективную и когнитивную сферы психической деятельности и способствующее формированию табачной зависимости.

Ключевые слова: табачная зависимость, никотин, антидепрессивное действие, нейробиологические механизмы

Табачная зависимость, занимает особое место в ряду болезней зависимости, поскольку сама по себе, вне связи с другими заболеваниями и расстройствами, не вызывает изменений личности и дефицитарной психоорганической симптоматики [1].

Формирование табачной зависимости происходит по механизму разветвления и закрепления индивидуальной для каждого человека конституционально-обусловленной реакции организма на вдыхание табачного дыма [1] в виде:

- целостной единой формы реагирования организма на табачный дым как на токсическое вещество;
- расщепленной формы реагирования;
- целостной ареактивной формы реагирования.

У пациентов с расщепленной и ареактивной формами реакции на употребление табачного дыма психотропный эффект никотина определяется стимулирующим, анксиолитическим и мягким седативным действием (которое фактически нивелируется из-за выраженности общего токсического эффекта у людей с первой формой реагирования на табачный дым).

Этот эффект характеризуется ощущением удовольствия и радостного возбуждения, повышением настроения, купированием тревожности. Одновременно отмечается кратковременное обострение внимания, повышение работоспособности, в том числе способности быстрее выполнять повторяющиеся операции [31, 34, 38].

Показано, что у систематически курящих школьников выкуривание сигареты повышало эффективность выполнения тестовых заданий на запоминание и решение логических задач, чего не наблюдалось у курящих школьников без предварительного опыта систематического курения [9].

Кроме влияния никотина на внимание было выявлено улучшение запоминания семантически близких слов, что свидетельствовало о некотором модулирующем влиянии никотина на нейрональные связи ассоциативных проводящих путей. Если же сразу после тестирования испытуемые закуривали, то улучшались

и механизмы консолидации памяти, что выражалось в воспроизведении тех слов, которые ранее, до закуривания, не могли быть ими воспроизведены [9].

В экспериментах на молодых крысах с предварительным повреждением у них участков медиобазальной коры введение никотина улучшало показатели операционной памяти [21], но не улучшало аналогичные показатели у зрелых крыс. Было высказано предположение, что это связано с нарушением никотиновых рецепторов у зрелых крыс [22].

Влияние никотина на процессы запоминания и памяти многие исследователи связывают с активизацией и сенситизацией таких структур мозга, как *nucleus accumbens*, *amigdala*, лимбикоталамической зоны, передней цингулярной, дорсолатеральной, орбитальной и медиофронтальной извилин лобной коры [25, 28, 33]. В этих структурах под действием никотина происходит высвобождение дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты, β -эндорфина. Никотин, воздействуя на холинергические рецепторы, высвобождает глутамин, активизирует его синаптическую передачу, что имеет значение в процессах обучения и памяти [25].

Одной из наиболее важных мозговых структур, участвующих в механизмах памяти и обучения, является гиппокамп. Показано, что никотиновые рецепторы активизируют синаптическую активность гиппокампа; дефицит различных типов никотин-ацетилхолиновых рецепторов играет важную роль в развитии некоторых психических заболеваний. Так, при болезни Альцгеймера было обнаружено уменьшение α -4-рецепторов, при шизофрении — α 4- β 2- и α 7-рецепторов [4].

Активизация *locus coeruleus*, вызванная никотином, производит эффект возбуждения, эмоционального подъема, что способствует повышению адаптации в острых стрессовых ситуациях [30].

В экспериментальных условиях у крыс введение никотина, независимо от способа, в 2—7 раз увели-

чивает высвобождение серотонина в зонах фронтальной коры. Под влиянием никотина происходит высвобождение норэпинефрина, который играет роль в увеличении уровня адренокортикотропина и кортизола. Этот механизм в значительной степени объясняет такие эффекты курения табака, как снижение аппетита, активизация метаболических процессов, снижение массы тела [20].

Установлено, что кратковременное, в течение 1—4 дней, применение никотинсодержащих пластырей у некурящих депрессивных больных вызывало умеренный, быстро проходящий антидепрессивный эффект [6]. Пациенты, у которых наблюдался этот эффект, в последующем были чувствительными к терапии дезимипрамином и флуоксетином. Одновременно у тех же пациентов улучшалось качество сна — увеличивалась продолжительность IV(REM)-фазы и уменьшалась длительность II фазы сна. В последующих исследованиях было показано, что антидепрессивный эффект никотина связан с его способностью подавлять активность моноаминоксидазы (МАО) типов А и В, которые являются главными энзимами катаболизма серотонина и катехоламинов [24].

У хронически курящих людей супрессия МАО под влиянием никотина составляет от 30 до 40% [23]. Показано, что стимуляция пресинаптических нейрональных никотиновых рецепторов облегчает передачу возбуждения в моноаминергических системах рецепторной передачи [16, 14].

Результаты проведенных исследований, вместе с данными о никотининдуцированном высвобождении нейротрансмиттеров, ответственных за возникновение депрессивных расстройств — серотонина, норэпинефрина и дофамина [11, 36], — позволяют объяснить механизм антидепрессивного действия никотина у пациентов, страдающих депрессией [10].

Эксперименты, проведенные на лабораторных животных, также подтверждают гипотезу о том, что никотин может оказывать умеренный антидепрессивный эффект.

Слабое и нестойкое антидепрессивное действие никотина, развертывающееся у некурящих людей при кратковременном его применении, вполне согласуется с тем обстоятельством, что более 40% депрессивных больных страдают табачной зависимостью [7, 10, 13, 17, 27, 35].

Особенно отчетливо выявляется связь курения табака и депрессивных расстройств в пожилом возрасте, что было показано при когортных исследованиях у женщин в возрасте от 70 лет и старше [8].

У подростков с клиническими проявлениями депрессии курение, наоборот, чаще всего опосредуется влиянием внешних факторов, главным из которых является контакт со сверстниками [32].

Актуальность исследований влияния никотина на внутриутробное развитие плода [39] определяется статистическими данными: количество курящих женщин детородного возраста в России составляет не менее 35—40% общего числа курящих женщин (данные за 2008 г.).

Введение никотина беременным крысам или крыскам в раннем возрасте приводило к заметному повреждению системы серотонин-чувствительных нейронов, связанных с корой больших полушарий, и к компенсаторному увеличению числа отростков нервных клеток в отделах, содержащих тела таких нейронов [39]. Было показано, что долговременные изменения серотониновой иннервации и синаптической активности могут играть роль в последующем развитии депрессии у детей курящих во время беременности матерей и у подростков, начавших курение в детском возрасте.

В психологической литературе, посвященной анализу причин курения табака, часто делаются попытки объяснить табакокурение желанием курящих людей «успокоиться», «поднять настроение». Однако клинико-статистические исследования не подтверждают мнения, что никотин обеспечивает положительную психологическую разрядку для курильщика или приводит к какому-либо психическому улучшению [29].

Никотин, подобно многим веществам, вызывающим состояние зависимости, стимулирует секрецию дофамина (ДА) и повышает его содержание в мозгу [19]. Этот эффект играет важную роль на ранних этапах формирования курительного поведения, когда при закуривании возникает чувство удовольствия, и в последующем, когда при лишении курения возникает синдром отмены.

Систематическое введение никотина (хроническое курение) вызывает десенситизацию нейронов, продуцирующих ДА, что обуславливает возникновение у курильщиков толерантности в течение дня к вызываемому никотином кратковременному чувству удовольствия [12].

Эффекты систематического введения никотина (курения) также связаны с взаимодействием со специфическими рецепторами сомы дофаминергических нейронов, когда никотин разрывает в мозгу цепи получения удовольствия [37].

Одновременно при хроническом курении происходит десенситизация центральных никотиновых рецепторов, локализованных в системах моноаминергической и адренергической регуляции [3, 12]. Именно этим объясняются результаты клинико-экспериментальных исследований, свидетельствующих, что у длительно курящих людей выкуривание сигарет редко способствует повышению концентрации внимания и уменьшению уровня тревожности [26].

Приведенные исследования служат подтверждением одного из эффектов курения при хронической никотиновой интоксикации: часто закуривание, не доставляющее удовольствия само по себе, как бы «выявляет» стимулирующее действие кофеинсодержащих напитков, алкоголя или еды, поскольку без закуривания сигареты пациенты такого эффекта от употребления названных продуктов не испытывают [18].

Хроническое введение никотина в экспериментах на животных вызывает уменьшение синтеза серотонина в гиппокампе, что может быть причиной ухудшения операционной памяти [5].

Клинико-психопатологическое исследование В.К. Смирнова [1], проведенное на большом клиническом материале (более 1500 больных табачной зависимостью), показало, что при систематическом курении табака, независимо от преморбидных особенностей курящих лиц и формы табачной зависимости, вдыхание табачного дыма облегчает течение воспоминаний и представлений. При этом создаются условия для быстрого переключения от воспоминаний и представлений на конкретно выполняемую работу или, наоборот, облегченное привлечение воспоминаний — представлений для выбора решения.

Такое сочетанное действие никотиновой интоксикации на идеаторную и эмоционально-аффективную сферу наряду с переживанием токсического эффекта табачного дыма и создает у больных чувство «психического комфорта» при закуривании. Эта своеобразная гамма ощущений и переживаний препятствует формированию осознанного желания прекращения курения табака.

Представленные клинико-экспериментальные исследования характеризуют психотропный эффект никотина как сложное комплексное действие, затрагивающее эмоционально-аффективную и когнитивную сферы психической деятельности мозга. Активизация под влиянием никотина структур мозга, отвечающих за обучение, память, внимание, с одной стороны; никотининдуцированное высвобождение серотонина и катехоламинов в сочетании с супрессией моноаминоксидазы, с другой — вот те, далеко не полные, биологические механизмы, которые обеспечивают своеобразие клинического эффекта никотина в условиях систематического отравления организма табачным дымом. Однако курение может быть связано не столько с позитивно-подкрепляющими свойствами никотина, сколько с неприятными ощущениями, вызванными синдромом отмены при его прекращении [15].

Другим аспектом проявления эффектов никотина является та патобиологическая почва, на которой разветвляется и закрепляется это действие. Здесь следует иметь в виду созаболеваемость психическими и (или) соматическими расстройствами, особенности

психоэмоционального склада, возраста и половой принадлежности курящей личности, что, в целом, создает своеобразие клинической формы и этапов течения табачной зависимости как патобиологического процесса.

Список литературы

1. Смирнов В.К. Клиника и терапия табачной зависимости. — М., 2000. — 95 с.
2. Смирнов В.К. Актуальные вопросы проблемы табачной зависимости // Материалы VIII Московской городской научно-практической конференции «Профилактика и лечение табачной зависимости — тенденции развития на современном этапе». — М., 2008. — С. 3—7.
3. Balfour D.J., Faferstrom K.O., Gilbert D.G. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders // *Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 72. — P. 51—81.
4. Barnes M., Lawford Bruce R., Burton Simon S. et al. Smoking and schizophrenia: what antipsychotic drugs are effective in smoking cessation? // *Austral. And N.Z. J. Psych.* — 2006. — Vol. 40, №6. — С. 575—580.
5. Benwell M.E.M., Balfour D.J.K. Effects of nicotine administration on the uptake and biosynthesis of 5-HT in rat brain synaptosomes // *Eur. J. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 84. — P. 71—79.
6. Berlin I., Anthenelli R.M. Monoaminooxidases and tobacco smoking // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2001. — Vol. 4, №1. — P. 33—42.
7. Breslau N., Kilbey M.M., Andreski P. Nicotine dependence, major depression and anxiety in young adults // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 48. — P. 1069—1074.
8. Cassidy K., Kotynia R. et al. Smoking and mental health in elderly women living in cohort // *Austral. And N. Z. J. Psych.* — 2004. — Vol. 38, №11—12. — С. 940.
9. Colrain I.M. et al. Effects of postlearning smoking on memory consolidation // *Psychopharmacology.* — 1992. — Vol. 108. — P. 448—451.
10. Covey L.S., Glassman A.H., Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation // *Compr. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 32. — P. 350—354.
11. Dani J.M., de Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2001. — Vol. 70, №4. — P. 439—446.
12. Gilbert D.G. Paradoxical tranquilizing and emotion-reducing effects of nicotine // *Psychol. Bull.* — 1979. — Vol. 86. — P. 643—661.
13. Glassman A.H., Heltzer J.A., Covey L.S. Smoking, smoking cessation and major depression // *JAMA.* — 1990. — Vol. 264. — P. 1546—1549.
14. Hall S.M., Reus V.I., Munos R.F., Sees K.L. Nortriptyline and cognitive-behavioural therapy in the treatment of cigarette smoking // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 55. — P. 683—690.
15. Kenny P.J., Markou A. Neurobiology of the nicotine withdrawal syndrome // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2001. — Vol. 70, №4. — P. 531—549.
16. Kirch D., Gerhardt G.A., Shelton R.S. Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain // *Clin. Neuropharmacol.* — 1987. — Vol. 10. — P. 376—383.
17. Korhonen T., Broms U., Varjonen J. Smoking behaviour as a predictor of depression among Finnish men and women: a prospective cohort study of adult twins // *Psychological Medicine.* — 2007. — Vol. 37. — P. 705—715.
18. Kunze M. Maximizing help for dissonant smokers // *Addiction.* — 2000. — Vol. 95. — Supl. 1. — С. 13—17.

19. Lee Hong-Seock, Kim Seung-Hyun, Lee Heon-Jeong. Gender-specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in schizophrenia // *Amer. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 114, №6. — P. 593—597.
20. Lesage M.G. et al. Effects of continuous nicotine infusion on nicotine self-administration in rats: relationship between continuously infused and self-administered nicotine doses and serum concentration // *Psychopharmacology.* — 2003. — Vol. 170. — P. 278—228.
21. Levin E.D., Torry D. Nicotine system and cognitive function // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1992. — Vol. 108. — P. 417—431.
22. Levin E.D., Torry D. Acute and chronic nicotine effect on working memory in aged rats // *Psychopharmacology.* — 1996. — Vol. 123. — P. 88—97.
23. Lewis A., Miller J.H., Lea R.A. Monoamine oxidase and tobacco dependence // *Neurotoxicology.* — 2007. — Vol. 28, №1. — P. 182—195.
24. MacGregor F., Alexoff D., Shea C et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers // *Nature.* — 1996. — Vol. 379. — P. 733—736.
25. McGehee D.S. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction // *J. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 53, №4. — P. 606—617.
26. Mireille H., Foulds J. Smoking does not improve cognition and emotional stage in regular smokers // *Addiction.* — 2001. — Vol. 96, №9. — C. 1349—1356.
27. Munafo M.F., Hitsman B., Render R., Metcalfe C. Effects of progression to cigarette smoking on depressed mood in adolescents // *Addiction.* — 2008. — Vol. 103, №1. — P. 162—171.
28. Pak A.C., Ashby C.R., Heidbreder A. The selective dopamine D3 receptor antagonist SB-277011A reduces nicotine-enhanced brain reward and nicotine-paired environmental cue functions // *Int. J. Neuropsychopharmacology.* — 2006. — Vol. 9. — P. 585—602.
29. Parrot A.C., Kaye F. Daily uplifts, hassles and cognitive failures: In cigarette smokers and non-smokers : Abstr. Annual Scientific Meeting of Psychobiology Sections of the British Psychological Society, Langdale, 16—18 Sept., 1998 // *Proc. Brit. Psychol. Soc.* — 1999. — Vol. 7, №2. — C. 110.
30. Perkins K.A., Fonte C., Blakesley-Ball R., Wilson A.S. The discriminative stimulus, subjective, cardiovascular and reinforcing effects of nicotine as a function of light physical activity // *Nicotine. Tob. Res.* — 2005. — Vol. 7, №5. — P. 791—800.
31. Reznavi A.H., Levin E.D. Cognitive effects of nicotine // *Biol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 49. — P. 258—267.
32. Ritt-Olson A., Unger J., Valente T. et al. Study of surroundings as mediator connection between depressive mood and smoking in adolescents // *Substance Use and Misuse.* — 2005. — Vol. 40, №1. — C. 79—90.
33. Rusted J.M., Warburton D.M. Facilitation of memory by post-trial administration of nicotine: evidence for an attentional explanation // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1992. — Vol. 108, №4. — P. 452—455.
34. Semba J., Mataka Ch., Yamada S., Mamkai M. Antidepressant-like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats // *Biol. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 43. — P. 389—391.
35. Sihvola E., Rose R.J., Dick D.M., Pulkkinen L. Early-onset depressive disorders predict the use of addictive substances in adolescence: A prospective study of adolescent Finnish twins // *Addiction.* — 2008. — Vol. 103, №12. — P. 2045—2053.
36. Suemaru K., Araki H., Gomita Y. Involvement of neuronal nicotinic receptors in psychiatric disorders // *Jpn. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 119. — P. 295—300.
37. Swan Neil. Like others drugs of abuse, nicotine disrupts the brain's pleasure circuit // *NIDA Notes.* — 1998. — Vol. 13, №3. — C. 8—9, 12.
38. Warburton D.M., Mansuco G. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch // *Psychopharm.* — 1998. — Vol. 135. — P. 305—310.
39. Xu Z., Seidler F.J. Cousins M.M. Adolescent nicotine administration alters serotonin receptors and cell signaling mediated through adenylyl cyclase // *Brain Res.* — 2002. — Vol. 951, №2. — P. 280—292.

NEUROBIOLOGICAL ASPECTS OF TOBACCO DEPENDENCE

SPERANSKAYA O.I.

National Research Center for Social and Forensic Psychiatry
of Health and Social Development Department of Russian Federation

Clinical and clinico-experimental data concerning psychopharmacological effects of nicotine on emotional and cognitive spheres of brain activities and leading to tobacco dependence are presented.

Key words: tobacco dependence, nicotine, antidepressive effect