

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-27

УДК:612.82:612.393.1

ВПЛИВ АЛКОГОЛЮ НА СТРУКТУРИ МОЗКУ, ЗАЛУЧЕНІ У ФОРМУВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ

Чайковська В. Р., Першин М. Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: a000147@vnm.u.edu.ua

Статтю отримано 17 червня 2024 р.; прийнято до друку 22 липня 2024 р.

Анотація. Процес формування алкогольної залежності призводить до виникнення незворотних змін в організмі людини, які можуть бути летальними. Нейрони головного мозку є одними з найчутливіших структур до дії етанолу. Розуміння механізму формування алкогольної залежності може допомогти в лікуванні хворих на цей розлад. Отже, нашою метою є детальне вивчення ділянок мозку, які відповідають за формування зазначеного розладу. Для цього ми проаналізували базу PubMed. Відібрали статті, у яких йшлося про ділянки мозку, залучені у формування цього розладу, зміни в дофамін- та ГАМКергічних нейронах, посилення або послаблення експресії білків, що регулюють нейропластичність цих ділянок під час хронічного споживання етанолу. Для зручності пошуку статті згруповано за роками публікації: 2000-2010 рр., 2011-2018 рр., та 2019-2023 рр. За результатами цього дослідження ми вважаємо, що гіпокамп, префронтальна кора (PFC), прилегле ядро, мигдалеподібне тіло та вентральна ділянка покрівлі (VTA) - ключові структури головного мозку, які залучені до формування залежності; ці ділянки є складовою мезокортиколімбічного шляху винагороди; гіпокамп відповідає за формування приємних спогадів, він може зменшуватися під впливом етанолу, що призводить до втрати епізодичної пам'яті; PFC має вплив на прийняття рішень, які ґрунтуються на досвіді, алкоголь пригнічує діяльність PFC; прилегле ядро стимулює людину через дофамінові зв'язки до рецидиву, його пластичність змінюється під впливом етанолу; мигдалина є центром формування позитивних і негативних емоцій, а відміна алкоголю зменшує активність цієї структури та викликає стрес, хронічне ж уживання етанолу навпаки активує мигдалину; VTA має зв'язки з усіма структурами мезокортиколімбічного шляху, вона може як сприяти вживанню алкоголю, так і стимулювати відразу до нього. Висновок: ми вважаємо, що ці структури є найважливішими в процесі формування залежності. Перспектива дослідження полягає у вивченні молекулярних механізмів узалежнення.

Ключові слова: мозок, залежність, алкоголь, етанол.

Вступ

Алкогольна залежність - це розлад, який характеризується постійним потягом до етанолу та рецидивами під час абстиненції [6]. Навіть у людей, які часто споживають алкоголь і не мають специфічних неврологічних порушень, все ж спостерігаються ознаки регіонального ураження мозку [19]. Епізодичне вживання високих доз алкоголю й асоційована з цим стадія гострої алкогольної інтоксикації є одним з основних факторів ризику розвитку алкогольної залежності [10]. Сучасні уявлення про формування залежності розглядають її як серію нейропластичних адаптивних змін, які формуються в циклі залежності через низку послідовних стадій [27]. Вона (залежність) є значним фактором смерті серед населення [49], а також є наслідком розвитку низки супутніх захворювань і травм [43]. Алкогольна залежність пов'язана з безсонням (циркадні аномалії, коротка тривалість сну) [9]. Розвиток депресії в молодому віці, в середньому 21-25 років на тлі споживання алкогольних напоїв, та у підлітковому віці [18]. В Україні, за даними МОЗ, пияцтво є актуальною проблемою суспільства, оскільки, по-перше, це призводить до зменшення середнього віку населення через негативний вплив на організм, зокрема ЦНС [39]; по-друге, алкоголь є причиною насильства в родинях, частих ДТП. Розуміння дії етанолу на структури мозку, що задіяні у формуванні залежності, ми вважаємо пріоритетом нашого огляду,

адже знання механізму дії цієї речовини допомагає ефективніше лікувати розлад алкогольної залежності [22].

Отже, метою нашого огляду є аналіз ділянок мозку (їх основних функцій), залучених у формування залежності, механізмів дії етанолу на ці структури, а також порушення їхньої функціональності.

Матеріали та методи

Нами було проаналізовано понад 150 статей бази PubMed. До цього огляду увійшло 50 статей. Ми брали до уваги моделювання та експерименти на щурах і мавпах, які підпадали під хронічний вплив етанолу, великі огляди, аналіз MPT алкоголіків, тести на їх когнітивні здібності. Відібрали статті, у яких йшлося про ділянки мозку, залучені у формування алкогольного розладу, зміни в дофамін- та ГАМКергічних нейронах, посилення або послаблення експресії білків, що регулюють нейропластичність цих ділянок під час хронічного споживання етанолу.

Результати. Обговорення

Нами було визначено основні структури мозку, що залучені до формування залежності: морський коник (гіпокамп), префронтальна кора (PFC), прилегле ядро, мигдалеподібне тіло та вентральна ділянка покрівлі

(VTA) [48]. Далі пропонуємо ознайомитися з кожною структурою більш детально.

Морський коник (гіпокамп). Морський коник - це частина лімбічної системи, яка бере участь у формуванні епізодичної пам'яті [11], а також у навчанні [28]. Існують також дослідження, що морський коник відповідає за здатність уявляти вигадані події [32], реєструє інформацію про простір, що оточує людину, створюючи "просторову карту", вона відіграє ключову роль в усвідомленні навколишнього середовища [30].

Морський коник має надзвичайно високу пластичність, особливо в підлітковому віці, морський коник забезпечується активним нейрогенезом, що відбувається протягом усього життя [30]. Етанол пригнічує нейрогенез та викликає апоптоз астроцитів [15]. Це призводить до зменшення об'єму морського коника, порушення когнітивних функцій, зокрема процесів навчання, випадіння окремих епізодів пам'яті, що дуже схоже на втрату свідомості [34]. Останні дослідження надають змогу зрозуміти молекулярні механізми впливу алкоголю.

Етанол пригнічує рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA), що призводить до розгальмування шляхів збудження і, нарешті, до загибелі нейронів, зокрема в ділянках морського коника, а саме: CA1 (бере участь у відновленні та консолідації пам'яті) і CA4. Періодичне вживання алкоголю активує мікроглію, що подібне до нанесення травми, активація мікроглії є одним із маркерів нейрозапалення [15, 33]. Повторне споживання етанолу також змінює експресію мРНК, зокрема субодиниць рецептора γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), що ставить під загрозу здатність до збудження нейронів, які відповідають за формування пам'яті в процесі навчання. Загальне зниження мРНК спричиняє фетальний алкогольний синдром [17]. Наслідком хронічного споживання алкоголю стає зменшення експресії білка c-Fos, що є вирішальним у нейрогенезі [36]. Пригнічуються стовбурові клітини Ki67-IR, Sox2-IR та DCX-IR, які є попередниками нейронів морського коника (гіпокампа) [29].

Основна роль морського коника полягає у формуванні залежності, пов'язаній із приємними спогадами при вживанні етанолу. Алкоголь, стимулюючи виділення дофаміну, призводить до відчуття ейфорії, що кодується гіпокампом. Ця теорія пояснює постійний потяг до етанолу під час абстиненції [48].

Префронтальна кора. Префронтальна кора (PFC) - відділ кори головного мозку, який є центром розподілу ресурсів уваги мозку [38], когнітивних функцій [25]. PFC - це саме та структура, яка здійснює обробку вхідної інформації та порівнює її з минулим досвідом (зокрема завдяки консолідації з морським коником). Саме у цій структурі PFC людина може передбачати та приймати рішення для подальших дій, зокрема тих, які підкріплені мотивацією. За своєю суттю PFC є центром особистості людини [20]. PFC має проєкцію на гіпокамп, що має значний вплив на прийняття рішень, пов'язаних з винагородою до вживання етанолу [1].

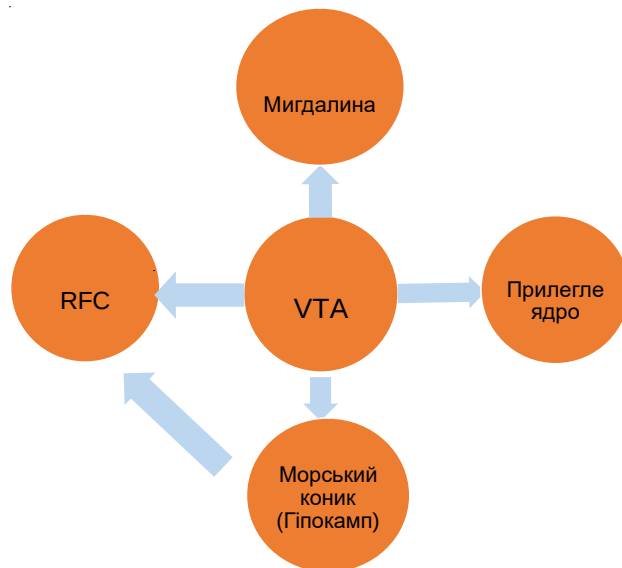


Рис. 1. Мезокортиколімбічний шлях.

PFC є складовою мезокортиколімбічного шляху [7]. Він бере початок у вентральній ділянці покрівлі, далі зв'язується з різними лімбічними структурами, зокрема з мигдалеподібним тілом, гіпокампом і прилеглим ядром. Гіпокамп, у свою чергу, зв'язаний з PFC (дорсолатеральна PFC) для консолідації робочої пам'яті [4]. Активізація дофамінових шляхів призводить до звикання, а також запам'ятовування ейфорійного стану під час споживання алкоголю. Зокрема, PFC відіграє роль опосередковування мотивації (завдяки наявності дофамінових рецепторів) та прийняття рішення пити знову як позитивний досвід [1, 14].

Нейропластичність, а також об'єм PFC під впливом алкоголю зменшується. Це відбувається через низку причин: по-перше, етанол активує синтез NMDA, що беруть участь в апоптозі нейронів PFC [14]; по-друге, алкоголь викликає окиснювальний стрес й окисне пошкодження ДНК [13]. Усе це призводить до порушення прийняття логічних рішень (їх швидкості), а також до можливої агресії. Усе це відбувається через погіршення діяльності PFC [37].

Прилегле ядро. Прилегле ядро - ділянка мозку, яка відіграє ключову роль у формуванні та підкріпленні мотивації, а значить - і залежності [7, 24]. Більшість нейронів прилеглого ядра - нейрони, які експресують рецептори дофаміну D1 та D2 [46], а отже, ця ділянка є надчутливою до дофаміну. Підтвердженням цього також є те, що блокування рецепторів останнього викликає зниження пошуку алкоголю [12].

Хронічне споживання алкоголю призводить до посиленої експресії білка BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), який регулює нейропластичність прилеглого ядра шляхом активації експресії інших білків (Arc, p-nNOS, nNOS і p-PSD-95), що змінюють метаболізм глутамату, зокрема збільшення його в позаклі-

тинному проміжку та активацію рецепторів NMDA [2], а також посилення виділення оксиду азоту (NO). Однак подібна нейропластичність є патологічною і, можливо, є причиною рецидиву під час абстиненції [5].

Посилення метилювання ДНК генів LRP5, GPR39 і NBEA, які локалізуються в прилеглому ядрі, сприяє зміні синаптичної пластичності. Зокрема, відбувається зсув у бік збудження шляхом модуляції ГАМК [8].

Мигдалеподібне тіло. Мигдалеподібне тіло (мигдалика) - скупчення сірої речовини, складова мезокортиколімбічного шляху, центр формування як позитивних, так і негативних емоцій, ця ділянка містить про- та антистресові гормони [42]. Мигдалика бере участь у регуляції ендокринних функцій і у формуванні вмотивованих рішень [45].

Більшість нейронів мигдалика є ГАМКергічними. Після хронічного впливу етанолу та його відміни відбувається посилення базової передачі ГАМК, що спричиняє гальмування мигдалика [21]. Є думка, що це відбувається через синаптичні зміни ГАМК, зокрема субодиниці GABA A R. Саме ці зміни, скоріше за все, є причиною алкогольної адаптації (точний молекулярний механізм ще досі невідомий) [41, 44].

Нейрони POMC складають одне коло ендогенної системи та проєктуються на такі структури, як мигдалика, прилегле ядро та вентральна ділянка покрівлі [16]. Алкоголь викликає активацію цих нейронів, особливо в мигдалеподібному тілі. Опіїдні рецептори, що локалізуються в цих структурах реагують на POMC та викликають відчуття ейфорії, винагороди [31].

Центральний мигдалика є "ядром" негативних емоцій [26]. Хронічне споживання етанолу сприяє вивільненню норадреналіну в мигдалику. Норадреналін гіперактивує центральний мигдалика шляхом залучення бета-рецепторів. Вони, у свою чергу, впливають на глутаматергічну систему. Однак необхідно зазначити, що вплив алкоголю на мигдалика є неоднозначним. Норадреналін може як посилити, так і загальмувати нейрони мигдалика [47].

Кортикотропін-релізінг-фактор (CRF) збільшується та вивільняється в центральний мигдалика при відміні алкоголю. Це збільшує ГАМКергічну передачу в мигдалику. CRF, у свою чергу, змушує аденогіпофіз вивільнити АКТГ, який активує посилений синтез глюкокортикоїдів (гормони стресу) у наднирниках. Через це під час абстиненції людина відчуває страх та занепокоєння [40].

Вентральна ділянка покрівлі. Вентральна ділянка покрівлі (VTA) - структура середнього мозку, є початком мезокортиколімбічного шляху. Вона має надзвичайно

сильний вплив на систему винагороди, адже містить у собі скупчення дофамінергічних нейронів. VTA має входи до всіх структур "шляху винагороди" [3]. Споживання алкоголю активує дофамінергічні нейрони, що формує відчуття задоволення [35].

VTA отримує ГАМКергічні входи від таких структур, як ростромедіально тегментального ядра, мигдалика та прилеглого ядра. Негативний досвід вживання алкоголю інгібує викиди дофаміну та формує відчуття відрази при спробі вжити алкоголь знову [23]. Латеральний гіпоталамус також впливає на ГАМКергічні та глутаматергічні нейрони VTA. Він активує ці нейрони, а вивільнені медіатори гальмують дофамінергічні нейрони, що також спричиняє відчуття відрази як негативний досвід вживання алкоголю [50].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Нами було встановлено, що структури мозку, залучені до формування залежності, взаємопов'язані між собою мезокортиколімбічним шляхом винагороди. На нашу думку, цей шлях є віссю формування алкогольної залежності, що представлено схематично нижче (див. схема 1), а гіпоталамус - диригент такого комплексу. Головними функціями структур цього тракту є: морський коник (гіпокамп) - пам'ять, навчання, просторова орієнтація, формування приємних спогадів після вживання етанолу; PFC - прийняття складних рішень та думки про повторне вжиття етанолу; прилегле ядро - посилення мотивації до споживання алкоголю; мигдалеподібне тіло - центрування позитивних і негативних емоцій, які сформовані після хронічного впливу етанолу; VTA - вплив на всі вище зазначені ділянки через дофамінергічну структуру.

2. Нами визначено, що такі медіатори ЦНС, як ГАМК, глутамат і дофамін, які вивільняються в процесі споживання етанолу змінюють синаптичну нейропластичність, сприяючи набуттю залежності. Білки c-Fos, CRF, BDNF є маркерами хронічного споживання алкоголю та зміненості активності мозку.

Перспективність у вивченні цього питання залишається дуже високою, оскільки споживання алкоголю тільки зростає. Для подальшого вивчення цієї проблеми ми пропонуємо звернути увагу на визначення молекулярних механізмів функціональних і структурних змін ГАМК рецепторів, а також більш поглиблене вивчення взаємозв'язку c-Fos і FosB та факторів активації мозку на молекулярному рівні, що спричинені етанолом.

Список посилань - References

- [1] Abernathy, K., Chandler, L. J., & Woodward, J. J. (2010). Alcohol and the prefrontal cortex. *International review of neurobiology*, (91), 289-320. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(10\)91009-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(10)91009-X)
- [2] Alhaddad, H., Alasmari, F., Alhamadani, B., Wong, W., Bell, R. L., & Sari, Y. (2020). Effects of chronic ethanol consumption on

the expression of GLT-1 and neuroplasticity-related proteins in the nucleus accumbens of alcohol-preferring rats. *Brain research bulletin*, 165, 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.10.012>

- [3] Avegno, E. M., Kasten, C. R., Snyder, W. B., 3rd, Kelley, L. K., Lobell, T. D., Templeton, T. J., ... & Gilpin, N. W. (2021). Alcohol

- dependence activates ventral tegmental area projections to central amygdala in male mice and rats. *Addiction biology*, 26(4), e12990. <https://doi.org/10.1111/adb.12990>
- [4] Beylergil, S. B., Beck, A., Deserno, L., Lorenz, R. C., Rapp, M. A., Schlagenhauf, F., ... & Obermayer, K. (2017). Dorsolateral prefrontal cortex contributes to the impaired behavioral adaptation in alcohol dependence. *NeuroImage. Clinical*, 15), 80-94. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.010>
- [5] Biojone, C., Casarotto, P. C., Joca, S. R., & Castren, E. (2015). Interplay Between Nitric Oxide and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neuronal Plasticity. *CNS & neurological disorders drug targets*, 14(8), 979-987. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150909113727>
- [6] Black, D. W., & Grant, J. E. (Eds). (2014). DSM-5® Guidebook: The Essential Companion to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *American Psychiatric Association Publishing: Arlington, Virginia*. ISBN 9781585624652. DOI:10.1017/ipm.2015.42
- [7] Castro, D. C., & Bruchas, M. R. (2019). A Motivational and Neuropeptidergic Hub: Anatomical and Functional Diversity within the Nucleus Accumbens Shell. *Neuron*, 102(3), 529-552. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.003>
- [8] Cervera-Juanes, R., Wilhelm, L. J., Park, B., Grant, K. A., & Ferguson, B. (2017). Alcohol-dose-dependent DNA methylation and expression in the nucleus accumbens identifies coordinated regulation of synaptic genes. *Translational psychiatry*, 7(1), e994. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.266>
- [9] Chakravorty, S., Chaudhary, N. S., & Brower, K. J. (2016). Alcohol Dependence and its Relationship With Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 40(11), 2271-2282. <https://doi.org/10.1111/acer.13217>
- [10] Courtney, K. E., & Polich, J. (2009). Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological bulletin*, 135(1), 142-156. <https://doi.org/10.1037/a0014414>
- [11] Davachi, L., & DuBrow, S. (2015). How the hippocampus preserves order: the role of prediction and context. *Trends in cognitive sciences*, 19(2), 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.12.004>
- [12] Dobrovitsky, V., West, M. O., & Horvitz, J. C. (2019). The role of the nucleus accumbens in learned approach behavior diminishes with training. *The European journal of neuroscience*, 50(9), 3403-3415. <https://doi.org/10.1111/ejn.14523>
- [13] Fowler, A. K., Thompson, J., Chen, L., Dagda, M., Dertien, J., Dossou, K. S., ... & Kruman, I. I. (2014). Differential sensitivity of prefrontal cortex and hippocampus to alcohol-induced toxicity. *PloS one*, 9(9), e106945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106945>
- [14] Gao, C., & Wolf, M. E. (2008). Dopamine receptors regulate NMDA receptor surface expression in prefrontal cortex neurons. *Journal of neurochemistry*, 106(6), 2489-2501. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05597.x>
- [15] Geil, C. R., Hayes, D. M., McClain, J. A., Liput, D. J., Marshall, S. A., Chen, K. Y., & Nixon, K. (2014). Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: promiscuous drug, wanton effects. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 54), 103-113. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.05.003>
- [16] Gianoulakis C. (2009). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current topics in medicinal chemistry*, 9(11), 999-1015. <https://doi.org/10.2174/156802609789630956>
- [17] Gillis, R. F., & Palmour, R. M. (2022). mRNA expression analysis of the hippocampus in a vervet monkey model of fetal alcohol spectrum disorder. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 14(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09427-z>
- [18] Hammerton, G., Lewis, G., Heron, J., Fernandes, G., Hickman, M., & Lewis, G. (2023). The association of alcohol dependence and consumption during adolescence with depression in young adulthood, in England: a prospective cohort study. *The lancet. Psychiatry*, 10(7), 490-498. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00138-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00138-4)
- [19] Harper, C. (2009). The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol and alcoholism* (Oxford, Oxfordshire), 44(2), 136-140. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn102>
- [20] Hathaway, W. R., & Newton, B. W. (2023). *Neuroanatomy, Prefrontal Cortex*. StatPearls: StatPearls Publishing.
- [21] Hur, J., Kaplan, C. M., Smith, J. F., Bradford, D. E., Fox, A. S., Curtin, J. J., & Shackman, A. J. (2018). Acute alcohol administration dampens central extended amygdala reactivity. *Scientific reports*, 8(1), 16702. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34987-3>
- [22] İlhan, M. N., & Yapar, D. (2020). Alcohol consumption and alcohol policy. *Turkish journal of medical sciences*, 50(5), 1197-1202. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-237>
- [23] Kallo, I., Molnar, C. S., Szoke, S., Fekete, C., Hrabovszky, E., & Liposits, Z. (2015). Area-specific analysis of the distribution of hypothalamic neurons projecting to the rat ventral tegmental area, with special reference to the GABAergic and glutamatergic efferents. *Frontiers in neuroanatomy*, 9), 112. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00112>
- [24] Kasper, J. M., Smith, A. E., Miller, S. N., Ara, Russell, W. K., Cunningham, K. A., & Hommel, J. D. (2022). Role of neuropeptide neuromedin U in the nucleus accumbens shell in cocaine self-administration in male rats. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(11), 1875-1882. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01234-9>
- [25] Kaya, S., & McCabe, C. (2019). What Role Does the Prefrontal Cortex Play in the Processing of Negative and Positive Stimuli in Adolescent Depression? *Brain sciences*, 9(5), 104. <https://doi.org/10.3390/brainsci9050104>
- [26] Khom, S., Wolfe, S. A., Patel, R. R., Kirson, D., Hedges, D. M., Varodayan, F. P., ... & Roberto, M. (2020). Alcohol Dependence and Withdrawal Impair Serotonergic Regulation of GABA Transmission in the Rat Central Nucleus of the Amygdala. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 40(36), 6842-6853. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-20.2020>
- [27] Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet. Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- [28] Kutlu, M. G., & Gould, T. J. (2016). Effects of drugs of abuse on hippocampal plasticity and hippocampus-dependent learning and memory: contributions to development and maintenance of addiction. *Learning & memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 23(10), 515-533. <https://doi.org/10.1101/lm.042192.116>
- [29] Le Maitre, T. W., Dhanabalan, G., Bogdanovic, N., Alkass, K., & Druid, H. (2018). Effects of Alcohol Abuse on Proliferating Cells, Stem/Progenitor Cells, and Immature Neurons in the Adult Human Hippocampus. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(4), 690-699. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.251>
- [30] Leuner, B., & Gould, E. (2010). Structural plasticity and hippocampal function. *Annual review of psychology*, 61), 111-C3. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100359>
- [31] Leyrer-Jackson, J. M., Hood, L. E., & Olive, M. F. (2021). Alcohol consumption preferentially activates a subset of pro-opiomelanocortin (POMC) producing neurons targeting the amygdala. *Neuropharmacology*, 195), 108674. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108674>
- [32] Maguire, E. A., & Hassabis, D. (2011). Role of the hippocampus in imagination and future thinking. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(11), E39. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018876108>

- [33] Meda, S. A., Hawkins, K. A., Dager, A. D., Tennen, H., Khadka, S., Austad, C. S., ... & Pearson, G. D. (2018). Longitudinal Effects of Alcohol Consumption on the Hippocampus and Parahippocampus in College Students. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 3(7), 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.006>
- [34] Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and teratology*, 29(1), 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.10.010>
- [35] Mrejeru, A., Mart-Prats, L., Avegno, E. M., Harrison, N. L., & Sulzer, D. (2015). A subset of ventral tegmental area dopamine neurons responds to acute ethanol. *Neuroscience*, (290), 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.12.081>
- [36] Murawski, N. J., Klintsova, A. Y., & Stanton, M. E. (2012). Neonatal alcohol exposure and the hippocampus in developing male rats: effects on behaviorally induced CA1 c-Fos expression, CA1 pyramidal cell number, and contextual fear conditioning. *Neuroscience*, (206), 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.01.006>
- [37] Newman, E. L., Terunuma, M., Wang, T. L., Hewage, N., Bicakci, M. B., Moss, S. J., ... & Miczek, K. A. (2018). A Role for Prefrontal Cortical NMDA Receptors in Murine Alcohol-Heightened Aggression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(6), 1224-1234. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.253>
- [38] Pardo Dezfouli, M., Zarei, M., Constantinidis, C., & Daliri, M. R. (2021). Task-specific modulation of PFC activity for matching-rule governed decision-making. *Brain structure & function*, 226(2), 443-455. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02191-7>
- [39] Rice, J., & Gu, C. (2019). Function and Mechanism of Myelin Regulation in Alcohol Abuse and Alcoholism. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 41(7), e1800255. <https://doi.org/10.1002/bies.201800255>
- [40] Roberto, M., Cruz, M. T., Gilpin, N. W., Sabino, V., Schweitzer, P., Bajo, M., ... & Parsons, L. H. (2010). Corticotropin releasing factor-induced amygdala gamma-aminobutyric Acid release plays a key role in alcohol dependence. *Biological psychiatry*, 67(9), 831-839. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.007>
- [41] Roberto, M., Gilpin, N. W., & Siggins, G. R. (2012). The central amygdala and alcohol: role of γ -aminobutyric acid, glutamate, and neuropeptides. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a012195. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012195>
- [42] Roberto, M., Kirson, D., & Khom, S. (2021). The Role of the Central Amygdala in Alcohol Dependence. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 11(2), a039339. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039339>
- [43] Schuckit, M. A. (2000). Drug and Alcohol Abuse. In: *Prevention of Substance-Related Problems*. (ch. 16). (p. 349-350). Springer Science + Business Media New York. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-3232-0_16
- [44] Shields, C. N., & Gremel, C. M. (2022). Effects of central amygdala chemogenetic manipulation and prior chronic alcohol exposure on Pavlovian-to-instrumental transfer. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 46(11), 1967-1979. <https://doi.org/10.1111/acer.14948>
- [45] Simic, G., Tkalcic, M., Vukic, V., Mulc, D., Spanic, E., Sagud, M., ... & R Hof, P. (2021). Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*, 11(6), 823. <https://doi.org/10.3390/biom11060823>
- [46] Soares-Cunha, C., Coimbra, B., Domingues, A. V., Vasconcelos, N., Sousa, N., & Rodrigues, A. J. (2018). Nucleus Accumbens Microcircuit Underlying D2-MSN-Driven Increase in Motivation. *eNeuro*, 5(2), ENEURO.0386-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0386-18.2018>
- [47] Varodayan, F. P., Patel, R. R., Matzeu, A., Wolfe, S. A., Curley, D. E., Khom, S., ... & Roberto, M. (2022). The Amygdala Noradrenergic System Is Compromised With Alcohol Use Disorder. *Biological psychiatry*, 91(12), 1008-1018. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.02.006>
- [48] Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological reviews*, 99(4), 2115-2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- [49] Wang, S. C., Chen, Y. C., Chen, S. J., Lee, C. H., & Cheng, C. M. (2020). Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6413. <https://doi.org/10.3390/ijms21176413>
- [50] You, C., Vandegriff, B., & Brodie, M. S. (2018). Ethanol actions on the ventral tegmental area: novel potential targets on reward pathway neurons. *Psychopharmacology*, 235(6), 1711-1726. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4875-y>

THE EFFECT OF ALCOHOL ON BRAIN STRUCTURES INVOLVED IN THE FORMATION OF ADDICTION

Chaikovska V. R., Pershyn M. U.

Annotation. The process of forming alcohol addiction leads to the occurrence of irreversible changes in the human body, which can be fatal. Neurons of the brain are among the most sensitive structures to the effects of ethanol. Brain neurons are one of the most sensitive structures to the action of ethanol. Understanding the mechanism of formation of alcohol dependence can help in the treatment of patients with this disorder. Therefore, goal is a detailed study of the areas of the brain that are responsible for the formation of this disorder. For this, was analyzed the PubMed database. Articles were selected that discussed the areas of the brain involved in the formation of this disorder, changes in dopaminergic and GABAergic neurons, increased or decreased expression of proteins that regulate neuroplasticity of these areas during chronic ethanol consumption. For the convenience of searching, articles are grouped by publication years: 2000-2010, 2011-2018, and 2019-2023. According to the results of this study, we believe that the hippocampus, prefrontal cortex (PFC), nucleus accumbens, the amygdala and the ventral tegmental area (VTA) are key brain structures involved in the formation of addiction; these areas are part of the mesocorticolimbic reward pathway; the hippocampus is responsible for the formation of pleasant memories, it can decrease under the influence of ethanol, which leads to the loss of episodic memory; the PFC has an influence on decision-making that is based on experience, alcohol suppresses PFC activity; the adjacent nucleus stimulates a person through dopamine connections to relapse, because plasticity changes under the influence of ethanol; the amygdala - is the center of formation of positive and negative emotions, and alcohol withdrawal reduces the activity of this structure and causes stress, while chronic use of ethanol, on the contrary, activates the amygdala; The VTA has connections with all structures of the mesocorticolimbic pathway, it can both facilitate alcohol use and stimulate aversion to it. Conclusion: in our opinion, these structures are the most important in the process of forming addiction. The perspective of the research, in our opinion, is the study of the molecular mechanisms of addiction.

Keywords: brain, addiction, alcohol, ethanol.