

**Alcoholism – neuro-pathophysiology, health promotion challenges**

Mariam Gogichadze<sup>1</sup>, Natia Landia<sup>2</sup>

The University of Georgia, Department of Medicine  
<sup>1</sup>PhD, Doctor of Biological Sciences, Associative Professor; <sup>2</sup>MD, MHA, PhD(s)

**Summary**

Ethanol (ET), together with caffeine and nicotine is extensively used trough the world. It is documented that as many as 80% of men and 60% of women in developed countries drink at some time during their lives. The dangerous and destructive use of alcohol is a fundamental pivotal factor to death, disease and injury. Although its anxiolytic, euphoric, analgesic and in some cases antidepressant effects must be foreseen, and it is for this reason that people begin to consume of alcohol that leads to abuse and alcoholism at last. In the submitted review paper some aspects of ET effects on the neurotransmitter systems and correlated behavior alternation are discussed. The effectiveness of the methods used in experimental conditions is specifically discussed.

**Key words:** Ethanol, Dopaminergic, GABA-ergic, Opioidergic, Serotonergic systems, addiction, mesolimbic rewarding system

*20 Noah, a man of the soil, proceeded to plant a vineyard. 21 When he drank some of its wine, he became drunk and lay uncovered inside his tent. 22 Ham, the father of Canaan, saw his father naked and told his two brothers outside. 23 But Shem and Japheth took a garment and laid it across their shoulders; then they walked in backward and covered their father's naked body. Their faces were turned the other way so that they would not see their father naked. Old Testament | LDS.org: https://www.lds.org/scriptures/ot?lang=eng New International Version NIV Book of Genesis, ch.9*

For the present time ethanol (ET), which is known as alcohol, together with caffeine and nicotine is extensively used trough the world. It is documented that as many as 80% of men and 60% of women in developed countries drink at some time during their lives (Teesson et.al 2006). The dangerous and destructive use of alcohol is a fundamental pivotal factor to death, disease and injury: to the alcohol addict through health impacts, such as alcohol dependence, liver cirrhosis, cancers and injuries; and to others through the dangerous actions of intoxicated people, such as drink– driving and violence or through the impact of drinking on fetus and child development. Alcohol-use disorders are common in all developed countries, and are more prevalent in men than women, with lower, but still substantial rates in developing countries. Excessive alcohol consumption in developing countries and not only leads to significant negative effects on the health and also on the quality of life of the drinking individuals and their families. It also causes massive direct and indirect costs to these countries that they can ill afford. European countries have played a major facilitator role for alcohol consumption (see: Saxena 1997) and unfortunately this statement is not

ალკოჰოლიზმი -ნეიროპათოფიზიოლოგია, ჯანმრთელობის დაცვის გამოწვევები მარიამ გოგიჩაძე<sup>1</sup>, ნათია ლანდია<sup>2</sup>

საქართველოს უნივერსიტეტი, მედიცინის დეპარტამენტი

<sup>1</sup>PhD, ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი; <sup>2</sup>ექიმი, ჯანდაცვის ადმინისტრირების მაგისტრი, დოქტორანტი

**რეზიუმე**

ეთანოლი, კოფეინთან და ნიკოტინთან ერთად ფართოდ მოიხმარება მსოფლიოში. სტატისტიკურად დადასტურებულია, რომ განვითარებად ქვეყნებში მამაკაცების 80% და ქალების 60% პერიოდულად მოიხმარს ალკოჰოლს, რაც არის სიკვდილიანობის, სხვადასხვა დაავადების განვითარებისა და დაზიანებების მნიშვნელოვანი მიზეზი. თუმცა, ცნობილია აგრეთვე, რომ ალკოჰოლს გააჩნია ანქსიოლიზური, ეოფორიული, ანალგეზიური და ზოგიერთ შემთხვევაში ანტიდეპრესიული ეფექტი, რის გამოც ადამიანები ხშირად მიმართავენ ალკოჰოლს, რაც საბოლოოდ, ადიქციის განვითარებას იწვევს. წარმოდგენილ ნაშრომში განხილულია ეთანოლის ზოგიერთი ეფექტი ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებზე და შესაბამისად, ქცევის ცვლილებებზე. ექსპერიმენტულ პირობებში გამოყენებული მეთოდების ეფექტურობას განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა.

**საძიებო სიტყვები:** ეთანოლი, დოპამინერგული, გაემ-ერგული, ოპიოიდერგული, სეროტონინერგული სისტემები, ადიქცია, დაჯილდოების მეზოლიმბური სისტემა.

... “დაიწყო ნოემ მიწის მუშაკობა და გააშენა ვენახი. შესვა ღვინო, დათვრა და გაშიშვლდა თავის კარავში. დაინახა ქამმა, ქანაანის მამამთავარმა მამის სიშიშველე...”

**დაბადება.** თავი 9-10.

hanged till first decade of the XXI century (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on alcohol and health, 2011). Statistically worldwide, 6.2% of all male deaths are induced by alcohol impact, compared to 1.1% of female deaths. (World Health Organization, 2011). This problem is more important in the developing countries with low social level as more than 80% of men and 60% of women consume different kinds of alcohol (Teesson et al., 2006).

For 2010 according the research of risk-factors of noninfectious diseases alcohol consumption in Georgia reaches to 78.5%. Regarding of the different regions most drinkers are in Kakheti 51.7% and less in South Georgia 28 - 32% (Resolution of the Sixty-third World Health Assembly (2010). WHA63.13 Global strategy to reduce the harmful use of alcohol); [http://www.who.int/substance\\_abuse/alcstratenglishfinal.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/alcstratenglishfinal.pdf). These are common and potentially lethal disorders that mimic and exacerbate a wide range of additional medical and psychiatric conditions, and thereby shorten the lifespans of affected people by more than a decade.

By the way in ancient Greek sources vine was mentioned as therapeutic and dietary agent (Schuckit 2009). In Georgia from the old times vine also was used for energy recovery and treatment of wounded soldiers and seriously ill patients.

Epidemiologically it is obtained, that low doses of alcohol (20-30 gr/day, no more than 60gr/day) is not dangerous for life and moreover somewhat useful (<https://www.telegraph.co.uk/science/2018/08/01/middle-aged-drinking-may-reduce-dementia-risk-new-study-finds1>).

Is alcohol a food production? After oxidation of 1 gr 7.1 cal. of energy released in the form of acetate. It can reserve some amount of carbohydrates and proteins, but it is not enough for normal metabolism of the body. There is strong deficiency nutrients in alcoholics. Even more there is no possibility to deposit vitamins, especially, B12 (Martin et.,al.,2003).

Some of the studies showed the particular depressive effect of alcohol on the CNS (Getachew et., al.2010; Sqiers et al.,1978).

The development of alcoholism is characterized by frequent episodes of intoxication, obsession with alcohol and the use of alcohol despite hard side effects compulsive alcohol-seeking behavior, loss of control limiting intake, and a negative emotional state in the absence of alcohol, a pattern of heavy episodic drinking increases risk for some disease and all injury outcomes (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Press; Washington, D.C.: 1998. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Five-year strategic plan FY08-13. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; Washington, D.C.: 2007; Rehm et., al., M., 2010 ).

ეთანოლი, რომელც ცნობილია როგორც ალკოჰოლი, კოფეინთან და ნიკოტინთან ერთად თანამედროვე მსოფლიოში ყველაზე გამოყენებად ნივთიერებებს მიეკუთვნება. დოკუმენტურად არის დადასტურებული, რომ განვითარებადი ქვეყნების მოსახლეობის მამაკაცების 80% და ქალების 60% დრო-და დრო სვამს ალკოჰოლურ სასმელებს სიცოცხლის სხვადასხვა ეტაპზე (Teesson et.al 2006).

ალკოჰოლის ჭარბი გამოყენების საშიშროება და დესტრუქციულობა სასიცოცხლო ფუნქციებზე უარყოფითი მოქმედების გამო ავადობის, ორგანოთა დაზიანების და საბოლოოდ, სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ალკოჰოლზე დამოკიდებულების განვითარების გამო ზიანდება შინაგანი ორგანოები, ვითარდება ღვიძლის ციროზი, სხვადასხვა სახეობის კიბო, ნაყოფისა და ბავშვთა განვითარების დარღვევები; მთვრალ მდგომარეობაში სატრანსპორტო საშუალებების მართვით გამოწვეული უბედური შემთხვევები და ძალადობა.

ალკოჰოლის მოხმარებასთან დაკავშირებული დარღვევები, მეტად მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში, განვითარებულ ქვეყნებში საერთო ხასითისაა, თუმცა არც განვითარებადი ქვეყნები ჩამორჩება, სადაც ჭარბი მოხმარებას მიჰყვება არა მარტო ჯანმრთელობის გაუარესებით გამოწვეულ პრობლემებთან, არამედ ცხოვრების ხარისხის მეტად გაუარესებასთან, და არა მხოლოდ საკუთრივ მსმელ ინდივიდებში, არამედ მათ ოჯახებშიც. ეს იწვევს ამ ქვეყნებში ჯანდაცვაზე გათვალისწინებული ხარჯების მომატებას. ევროპულმა ქვეყნებმა მეოცე საუკუნეში, ალკოჰოლის გამოყენების თვალსაზრისით, ფაცილიტატორის როლი შეასრულეს (იხ: Saxena 1997), თუმცა, 21-ე საუკუნის პირველ დეკადაში არაფერი შეცვლილა ალკოჰოლის ბოროტად მოხმარებასთან მიმართებაში, და შესაბამისად, ჯანდაცვასთან დაკავშირებული სირთულეები მეტად აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on alcohol and health, 2011). სტატისტიკურად, მთელს მსოფლიოში, მამაკაცების 6.2% და ქალების 1.1% სიკვდილიანობა ალკოჰოლის ჭარბად გამოყენებას უკავშირდება (World Health Organization, 2011). ეს პრობლემა კიდევ უფრო მწვავეა განვითარებად ქვეყნებში, სადაც სოციალური დონე დაბალია და მამაკაცების 80% და ქალების 60% ალკოჰოლის სხვადასხვა სახეობას მოიხმარს (Teesson et al., 2006).

Although its anxiolytic, euphoric, analgesic and in some cases antidepressant effects must be foreseen, and it is for this reason that people begin to consume of alcohol that leads to abuse and alcoholism at last.

Why does alcohol act on human organisms in different ways? Or which kinds of mechanism are underlying heavy

drinking? The answers on this questions are not yet satisfying. That's why clinical toxicologists as matter of fact are based mainly on symptoms of this condition.

Thereby alcoholism, or alcohol dependence, is a progressive and chronically relapsing disorder, as it is demarcated in the enormous scientific and clinical researches.

First physiological experiment was carried out on an animal in the seventeenth century by mean of intravenous injection of filtered spiritus vini. The animal was drunk and sobered up after several hours. Forward experiments showed: injection of alcohol in blood induced intoxication and killed the animal without the convulsions; intravenous injection was more effective than intraperitoneal; blood coagulation was the reason of animal's death.

Subsequent experiments exhibited rapid decreasing of excitation of muscular and nervous systems after alcohol impact (Fontan and Gumgoldt, 1780). Gumgoldt was the first's investigator who mentioned about increasing of previous excitation after alcohol administration and consequence decreasing of this process.

From the beginning of XX century interest of effects of alcohol on the CNS elevated.

The clinical data, that discusses memory processing disturbances in the chronic alcoholic, first of all we have to mention Korsakoff - Wernicke syndrome. This syndrome was identified in the patients with long terming alcohol consumption in the 80-th of the 19<sup>th</sup> century (Remy M. 1942; Caine, et al., 1997; Martin et., al., 2003). Disorientation in time and space were main symptoms. At the same time, memory disorders were associated with difficulties of registration and fixation of events that reflected in anterograde amnesia. Possible this effects don't relate only with alcohol chronic consumption, but on the toxic influence of alcohol metabolic product – acetaldehyde. This product induces lot of pathological processes, including different visceral pathologies and psychometric and encephalographic abnormalities (Rabin, 1985; Ron, 1983).

Among of the pharmacological effects of alcohol **opioid** and **GABA-** systems are most important. The first one is leading for rewarding as it was shown in works of Volpicelli, (1987) Swift (1995), Froehlich, (1997), Froehlich et al., (1998). Using different technical methods for studying of mesolimbic dopaminergic system and some of the structures of the limbic system, the dopamine - opioid rewarding (positive reinforcement) hypothesis was confirmed (Koob, 1992; Rossetti et al., 1992; Diana et al., 1996). Main symptoms of opioid addiction – tolerance, abusing, withdrawal,

2010 წლისათვის არაინფექციურ დაავადებათა რისკ-ფაქტორების კვლევამ აჩვენა, რომ საქართველოში ალკოლს მოიხმარს მოსახლეობის 78.5%.

რეგიონების მიხედვით კახეთის მოსახლეობის 51.7% -ზე მეტი რაოდენობით მოიხმარს ალკოჰოლს.

გაცილებით ნაკლებს, სამხრეთ საქართველოში - 28-32%-ს (Resolution of the Sixty-third World Health Assembly (2010). WHA63.13. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol); [http://www.who.int/substance\\_abuse/alcstratenglishfinal.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/alcstratenglishfinal.pdf)).

ეს არის საერთო და პოტენციურად ლეტალური დარღვევები, რომლებიც დამატებით სამედიცინო და კერძოდ, ფსიქო-სომატურ მდგომარეობას ამწვავებს, რის გამოც ალკოჰოლზე დამოკიდებული ადამიანების სიცოცხლის ხანგრძლივობა ათეული წლით მცირდება.

მეორეს მხრივ, ძველი ბერძნული წყაროები ღვინის თერაპიულ და დიეტურ თვისებებზე მიუთითებენ (Schuckit 2009). საქართველოშიც, ოდითგანვე, დაჭრილი მეომრების და მძიმე ავადმყოფების ენერჯის აღსადგენად და მკურნალობისათვის ღვინო გამოიყენებოდა.

ეპიდემიოლოგიური კვლევების ნაწილი აჩვენებს ალკოჰოლის დაბალი დოზების (20-30 გ/დღეში და არა უმეტეს 60 გ/დღეში), დადებით გავლენას ჯანმრთელობაზე. (<https://www.telegraph.co.uk/science/2018/08/01/middle-aged-drinking-may-reduce-dementia-risk-new-study-finds1>).

არის ალკოჰოლი საკვები პროდუქტი? 1 გ დაქანგვის შემდეგ აცეტატისაგან 7.1 კალ ენერჯია გამოიყოფა. რასაც ნახშირწყლებისა და ცილების გარკვეული ოდენობის რეზერვირება შეუძლია, თუმცა ნორმალური მეტაბოლიზმისათვის ეს რაოდენობა არ არის საკმარისი. ამიტომაც ალკოჰოლიკებს კვების პროდუქტების ძლიერი დეფიციტი აღნიშნებათ. უფრო მეტიც, მათ ორგანიზმს არ შეუძლია ვიტამინების და განსაკუთრებით B12 დეპონირება (Martin et.,al.,2003).

ალკოჰოლიზმის განვითარებას ახასიათებს ინტოქსიკაციის ხშირი ეპიზოდები, სასმელის ძიება, მისი ხშირი გამოყენება, მიუხედავად შემდგომში სავალალო გვერდითი ეფექტების წარმოქმნისა, მათ შორის ალკოჰოლზე კომპულსიური დამოკიდებულების განვითარების ქცევისა, სასმელის მიღებაზე კონტროლის დაკარგვით, უარყოფითი ემოციებით აბსტინენციის პერიოდში, სმის მძიმე ეპიზოდების პატერნებით, სხვადასხვა

terizing by disturbances of the SWC structure (Gillin et al., 1989; Brower 2000; Schreckenberger et al., 2004; Soderlund et al., 2007). The same effects have been observed in the researches connected to the animals (Gogichadze et al., 1988; Ehlers, Slaweski, 2000; Gogichadze et al., 2000, 2002, 2004; Kubota et al., 2002). Among them the problem of correlation of sleep disorders and cognitive deficit in the alcoholics is very interesting, as to a greater extent addiction is followed by cognitive deficit (Liapas et al., 2007; Nowakowska et al., 2008). Study of influence of different neurotropic and psychotropic substances on the CNS generally and the sleep-wakefulness structure particularly, has important significance for understandings of neurobiological mechanisms. This view point comes from the position that some medications (including caffeine, alcohol, nicotine), are used without medical prescriptions.

(American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Press; Washington, D.C.: 1998. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Five-year strategic plan FY08-13. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; Washington, D.C.: 2007; Rehmet., al., M., 2010 ). are common for alcohol using, that depends on the presence opioid targets (Froehlich, 1997; Herz, 1997).

Alcohol induces euphoria, relaxation, and disinhibition while reducing stress and anxiety increasing of pain threshold (Gilman et al. 2008), and this is common for animal models. Mainly it is the reason of its popularity in different levels of human populations. In his elegant review Brust (2010) discussed different effects of ethanol on cognitive functions, particularly neuron-protectant properties of ethanol. He pointed on low-to-moderate dosage reduces the risk of dementia (Brust, 2010). Even more, in some researches, in experiments conducted on the rats, was shown facilitation of learning and memory processing at low doses of ET administration (0.5-1 ml/kg), compared with control intact group, and while increasing of dose produced impairment of this process (Tsagareli, Gogichadze et al., 2004; Gogichadze, et al., 2018).

Recording of electrical activity of the different areas of the brain during ethanol acute and chronic administration in the experiments conducted on the animals showed, that low doses (in blood 20-40 mg/100 sm<sup>3</sup>) of ethanol induces low amplitude spindles on the back ground of desynchronisation. Rising of the dose (70-90 mg/100 sm<sup>3</sup>) produced deceleration of spontaneous EEG activity (Horsey, Akert 1953; Hadgi-Dimo et al., 1968). After high dose impact (300 mg/100 sm<sup>3</sup> blood concentration) in the cats EEG depression was observed (Horsey, Akert 1953; Hadgi-Dimo et al., 1968) and 4.25 g/kg at intra peritoneal injection in rats EEG depression was observed (Gogichadze et al. 2018). The visible sleep patterns did not detect. It is interesting that on the following day (hangover) implementation

ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია ცნს-ზე ალკოჰოლის დეპრესიული გავლენა (Getachew et., al., 2010; Sqiers et al., 1978). თუმცა მისი ანქსიოლიზური, ეიფორიული, ანალგეზიური, ზოგიერთ შემთხვევაში ანტიდპრესიული მოქმედებაც გასათვალისწინებელია. მით უფრო, რომ ხშირ შემთხვევაში ადამიანები სწორედ ამ ეფექტების გამო მიმართავენ სასმელს, რასაც საბოლოო ჯამში ბოროტად გამოყენება და ალკოჰოლიზმის განვითარება მოსდევს.

რატომ მოქმედებს ალკოჰოლი ადამიანის ორგანიზმზე განსხვავებულად? ან რა მექანიზმები უდევს საფუძვლად ალკოჰოლის ჭარბად მოხმარების ჩვევას? ეს საკითხები ჯერ კიდევ თავის პასუხებს მოითხოვენ, ვინაიდან ტოქსიკოლოგები, ხშირ შემთხვევებში, ამ მდგომარეობის მხოლოდ სიმპტომატიკის აღწერით შემოიფარგლებიან. პირველი ფიზიოლოგიური ექსპერიმენტები ალკოჰოლის ორგანიზმზე ზემოქმედების შესწავლის მიზნით, რომლებიც ცხოველებზე გაფილტრული ღვინის სპირტის ინტრავენური ინექციებით განხორციელდა, მე-18 საუკუნეში ჩატარდა. ცხოველები დაითვრნენ და მხოლოდ რამდენიმე საათის შემდეგ გამოფხიზლდნენ. შემდგომმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ალკოჰოლის სისხლში მოხვედრა იწვევდა ინტოქსიკაციას და სიკვდილს კონვულსიების გარეშე. ამასთან ინტრა-ვენური ინექცია უფრო ეფექტური იყო, ვიდრე ინტრა-პერიტონეალური. აღინიშნებოდა ნერვ-კუნთოვანი სისტემის აგზნებადობის სწრაფი შემცირება. მათი შხედულების შესაბამისად სისხლის შედედება სიკვდილის ძირითადი მიზეზი იყო (Fontan and Gumgoldt, 1780). გუმბოლტმა პირველმა აღწერა აგზნებადობის სწრაფი მომატება ალკოჰოლის ადმინისტრირებისას და ამ პროცესის შემდგომი შემცირება.

შემდგომი კლინიკური მონაცემები მიუთითებენ მეხსიერების ძლიერ გაუარესებაზე, რაც ქრონიკული ალკოჰოლიკემისათვის დამახასიათებელ ძირითად დარღვევას წარმოადგენს. პირველ რიგში უნდა აღინიშნოს კორსაკოვ-ვერნიკეს სინდრომი,

of previously well learned active avoidance was completely blocked (Gogichadze et al. 2018) or hangover was causally related to performance impairment (Howland, et al. 2010).

From early 60-th of the last century interest in the functions of sleep and its diagnostic value for some psycho-neurological diseases, including chronic alcoholism increased. Sleep is a highly evolved global behavioral state in homeothermic vertebrates. Sleep in mammals can be defined by specific characteristic changes in EEG (Jouvet 1965; Hobson, Pace-Schott. 2002), neurotransmission, and subsequent posture (Jouvet, 1965; Datta, 1997; Hobson, Pace-Schott, 2002; Datta et al., 2004).

On the basis of long-term investigation of the SWC neurobiological mechanisms and survey of scientific literature a view has been formulated according to the SWC as a valid physiological model. In the pointed cycle the ratio of the stages, their homeostatic nature, reciprocal interdependence, a delicate, regular and consecutive pattern of the phases alteration, make it possible to apply this model as the natural test for studying the pharmacological and non-pharmacological impacts (Oniani et al., 2001; Gogichadze et al., 2000, 2002; Maisuradze et al., 2003; Gvilia et al., 2006; Campbell et al., 2007). At the same time a number of psycho-nervous diseases including alcoholism are characterized. Above mentioned substances can change central transmission and are related with many behavioral, including SWC, disorders (Roehrs, et al., 1999, 2003).

In the earlier works it was documented that in the alcoholics structure of the sleep is fragmented with frequent arousals, movement, and numerous transients from one stage to another, decreasing of the Rem-sleep duration, deceleration of spontaneous EEG activity especially in the delta activity spectra (Johnson, 1970; Gross et al, 1966; 1971; Johnson et al, 1971). In summarizing of these evidences it may be concluded that alcohol has strong influence on the somnological mechanisms. depressive. More recent investigations confirm this position (Stein and Friedman, 2006; Brower, 2009; Brower and Perron, 2010; Angarita, et al., 2016; Ebrahim et al., 2013). Recognition of alcohol problems among insomniacs might also lead clinicians to alter their treatment of sleep complaints (Stein, et al., 2005).

It is clear that insufficient sleep can affect multiple aspects of a person's health and well-being, thus making it a major "quality of life" concern (Brooks and Wallen, 2014). Among sleep related/supported mechanisms the problem of the circadian rhythm is very important. The impact of a relatively low dose of alcohol on performance, for example, is notable when alcohol is given at the start of the "biological night" and with a high homeostatic load (Rupp et al., 2007; Van Reen et al., 2011).

At all dosages, alcohol causes a reduction in sleep onset latency, a more consolidated first half sleep and an increase in sleep disruption in the second half of sleep. The effects on rapid eye movement (REM) sleep in the first half of

რომელიც ჯერ კიდევ მე-19 საუკუნის ბოლოს იქნა აღწერილი (Remy M. 1942; Caine, et al., 1997; Martin et al., al., 2003). დროში და სივრცეში დეზორიენტაცია, მეხსიერების დარღვევა ანტიროგრადული ამნეზიის ფორმით, არი სამ სინდრომის ძირითადი სიმპტომები. ვარაუდობენ, რომ ეს ცვლილებები, შესაძლოა არა მხოლოდ საკუთრივ ალკოჰოლის მოქმედების შედეგია, არამედ მისი მეტაბოლური პროდუქტების, განსაკუთრებით კი, აცეტილალდეჰიდის მოქმედებით გამოიწვევა. ეს პროდუქტი სხვადასხვა ვისცერალური პათოლოგიების, ფსიქომეტრული და ელექტროენცეფალოგრაფიული აბერაციების მიზეზია (Tabakoff 1979; Rabin, 1985; Ron, 1983).

მეოცე საუკუნის დასაწყისიდან ცნს-ზე ალკოჰოლის ეფექტების ექსპერიმენტული კვლევების აღმავლობა დაიწყო - ცხოველებზე დარღვევების მოდელირებით, რაც მიზანდასახულად მიიჩნევა, ადმიანებზე ექსპერიმენტირების ეთიკური ნორმების შესაბამისად.

ალკოჰოლის ფარმაკოლოგიური და ქცევითი ეფექტების შესწავლამ აჩვენა მისი **ოპიოდურ და გაემ-ერგულ სისტემებზე** მოქმედების განსაკუთრებული მნიშვნელობა. პირველი მათგანი გადმწყვეტ როლს თამაშობს განმტკიცების მექანიზმების რეგულაციაში, რაც მრავალ ადრინდელ სამეცნიერო შრომაშია განხილული (Volpicelli, 1987; Swift 1995; Froehlich, 1997; Froehlich et al., 1998). სხვადასხვა ტექნიკური მეთოდების გამოყენებით, ცხოველებზე ექსპერიმენტირებისას, მეზოლიმბური-დოპამინერგული (განმტკიცების მექანიზმები) და ლიმბური სისტემის (მოტივაციურ-ემოციური ქცევის რეგულაცია) რიგი სტრუქტურების შესწვლით ჩამოყალიბდა დოპამინ-ოპიოდური დაჯილდოების (დადებითი განმტკიცება) ჰიპოთეზა (Koob, 1992; Rossetti et al., 1992; Diana et al., 1996;).

ოპიოდებზე დამოკიდებულების (opioid addiction), ტოლერანტობის, ბოროტად მოხმარების (abusing) ალკოჰოლის მოხმარებლებისათვისაც, რაც განპირობებული უნდა იყოს ოპიოდური სამიზნეების არსებობით (Froehlich, 1997; Herz, 1997). ალკოჰოლით გამოწვეული ეიფორია და განშუქავება, როდესაც მცირდება სტრესი და შფოთვა, იზრდება ტკივილის ზღურბლი (Gilman et al. 2008).

დამახასიათებელია, ცხოველური მოდელებისათვისაც, ხოლო ადამიანების სხვადასხვა

sleep appear to be dose related with low and moderate doses showing no clear trend on REM sleep in the first half of the night whereas at high doses, REM sleep reduction in the first part of sleep is significant. Total night REM sleep percentage is decreased in the majority of studies at moderate and high doses with no clear trend apparent at low doses (Ebrahim et., al., 2013).

Despite alcohol molecule is very small and is able to pass most membrane channels via lipid barrier, damage it and has diffusion- non specific action (Tabakoff, 1979; Tabakoff and Hoffman, 2013), this substance influences on the different neurotransmitter systems and by activation/inactivation of specific neural mechanisms induces different behavioral activity.

Special attention should be paid on the effects of alcohol on the neurotransmission systems involved in regulation of SWC mechanisms. There some very interesting and important works for understanding neurobiology of alcohol influence on the neurotransmission. We mentioned the **opioid** and **GABA** systems.

The first one, as it was described, is the main in terms of its importance in the organization and manifestation of positive reinforcement for drugs consumption (Koob et. al., 1998) and euphoria. This suggestion mostly shown in correlation with agonistical effect of alcohol, as antagonists of opioid receptors naloxone and naltrexone in some cases inhibit/ reduce alcohol effects and even use for treatment of dependence (Volpicelli et al., 1992; Volpicelli et al.,

1994; Froehlich et al., 1998; Badia-Elder et al., 1999; Gianoulakis, 2001; Nutt, 2013; Berrettini, 2016;), even diminish effects of alcohol on the structure of SWC (Gogichadze, et.al., 2009).

**GABA**, the main inhibitory transmitter of the brain mainly associated with depressive effect of alcohol (Topel, 1985; Zoethout et., al., 2011) and participation in regulation of NREM-sleep patterns (Saper et. al., 2010). Earlier Larrabee and Posternak (1952) suggested that main reason of the depressive effect of ethanol exposure like other action of anesthetics inducing of mono and polysynaptic reflexes via inhibition of mechanism of the spinal cord. The GABA systems in the brain are altered in situations of chronic alcohol exposure (Banerjee, 2014). The consumption of alcohol is suppressed by compounds that interfere with the actions of the GABA-A receptor (i.e., GABA receptor antagonists) as well as compounds that stimulate the GABA-B receptor (i.e., GABAB agonists) in the nucleus accumbens, ventral pallidum, bed nucleus of the stria terminalis and amygdala (Koob, 2004).

In the Boris Tabakoff's and Paula L. Hoffman's review (Tabakoff and Hoffman, 2013) different effects (excitatory/inhibitory) of alcohol consumption in the human and animals are discussed. Using animal models for studying effects of drugs is common approach for researches (Kalueff,

დონის პოპულაციებში ალკოჰოლის მოხმარებას მიმზიდველობას ანიჭებს. თავის ელეგანტურ მიმოხილვაში ბრუსტი (Brust, 2010) განიხილავს ალკოჰოლის განსხვავებულ ეფექტებს კოგნიტურ ფუნქციებზე, კერძოდ, ეთანოლის ნეიროპროტექტორულ გავლენას. იგი მიუთითებს იმაზე, რომ ალკოჰოლის ზომიერი დოზებით გამოყენება ამცირებს დემენციის რისკს. უფრო მეტიც ზოგიერთ ნაშრომში მითითებული, ეთანოლის მცირე დოზების (0.5 -1გ/კგ) ინტრაპეროტონეალური ინექციების შემდეგ ცხოველებში დასწავლისა და მეხსიერების პროცესირების გაადვილება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ხოლო დოზის გაზრდა აუარესებს პროცესებს (Tsagareli, Gogichadze et.al., 2004; Gogichadze, et. al., 2018).

თავის ტვინის სხვადასხვა უბნის **ელექტრული აქტივობის რეგისტრაციის მეთოდის** გამოყენებით ეთანოლის მწვავე და ქრონიკული ადმინისტრაციის დროს ცხოველებზე (კატები) ჩატარებულ ექსპერიმენტებში მცირე დოზების გამოყენებისას (სისხლში 20-40 მგ/100 სმ<sup>3</sup>) მიიღება ეთანოლით/ გამოწვეული დაბალ-ამპლიტუდიანი თითისტარების გენერაცია ევგ დესინქრონიზაციის ფონზე. დოზის მომატება (70-90 მგ/100 სმ<sup>3</sup>) იწვევს სპონტანური ევგ-ს შენელებას (Horsey, Akert 1953; Hadgi-Dimo et al., 1968). დოზის უფრო მეტად გაზრდისას ევგ-დეპრესია ვლინდება (Akert 1953; Hadgi-Dimo et al., 1968) იგივე სურათი ფიქსირდება ვირთაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში 4.25 გ/კგ დოზის ინტრაპერიტონეალური ინექციის გამოყენებისას (Gogichadze et.al. 2018). ამ დროს ძილისათვის დამახასიათებელი პატერნები არ ფიქსირდებოდა. ეფექტი ხანგრძლივობით გამოირჩეოდა და ინექციიდან 24 სთ-ის შემდეგ გამომუშავებული თავდაცვითი პირობითი ქცევის (აქტიური განრიდების ტესტი) სრული ბლოკირება ფიქსირდებოდა (Gogichadze et.al. 2018). მსგავსი „ნაბახუსეობის“ ეფექტი სხვა მკვლევარების ექსპერიმენტებშიც (გამომუშავებული ქცევის შესრულების ბლოკირება) არის ნაჩვენები (Howland, et.al. 2010).

გასული საუკუნის 60-იანი წლებიდან ინტერესი **ძილის საბაზისო მექანიზმების** მიმართ გაძლიერდა. მით უფრო, როდესაც დადგინდა **ძილის დარღვევების** კორელაცია ზოგიერთ ფსიქონევროლოგიურ დაავადებასთან, ალკოჰოლიზმის ჩათვლით. ძილის პატერნების ცვლილებამ სადიაგნოსტიკო მნიშვნელობა შეიძინა. ძილი

Tuohimaa, 2004). In the above mentioned review the authors discussed alcohol metabolism in different viewpoints, beginning from Acetaldehyde and Condensation Products, components of the membrane, continuous GABA-ergic mechanism, including numerous subtypes of receptors that are responsible for GABA action. "What Does Ethanol's Action at the GABA-A Receptor Have to Do with Drinking?" – Question pointed in front of researchers. And we can find possible answer to it in the mentioned paper: "If one accepts the premise that particular subunits of the GABA-A receptor are determinant in the ethanol sensitivity of the GABA-A receptor (potentiation of its inhibitory actions), then one can hypothesize that brain areas containing the  $\delta$  subunits as part of the GABA-A receptor may be more sensitive to ethanol. The properties of GABA-A  $\delta$  subunits were studied by other researchers as well. Expression of  $\delta$  subunits shown in the brain structure that are responsible for emotions, memory and movement particularly the nucleus accumbens (NAc), as well as thalamus, cortex, hippocampus and cerebellum (Pirker et al., 2000; Schwarzer et al., 2001). "Ethanol potentiating of the GABA effect in a very circumscribed area of brain may be critical for maintaining ethanol consumption". First of all it is considers to limbic system and NAc, that have to crucial for sedative effects of alcohol and involves in the brain reinforcement circuit. They postulate: "The lack of the  $\delta$  subunit would reduce the disinhibition of appetitive behavior by GABA in combination with ethanol". This passage of the mentioned review promotes participation of GABA-A receptors'  $\delta$  subunits in drinking behavior (Tabakoff and Hoffman, 2013). Possible here it is suitable to mention dose-dependence effects of alcohol, as in different doses alcohol produces contradictory effects – sedation to euphoria, analgesia to aggression. As it was shown above GABA system has essential role in anxiety disorders and mediates some aspects of alcohol drinking behavior, but there was obscurity in the literature with respect to the directions of these effects. Experiments conducted in rats showed that systemic administration of GABAAR agonists increased voluntary alcohol drinking, whereas GABAAR antagonists and benzodiazepine inverse agonists decreased alcohol drinking (Boyle et al. 1993; Rassnick et al., 1993). Infusion of both GABAAR agonists and antagonists into the nucleus accumbens (NAcc) suppressed alcohol drinking by alcohol-nondependent rats (Hodge et al. 1995).

Acute alcohol facilitates GABAergic transmission in hippocampus (Ariwodola, Weiner, 2004) and nucleus accumbens (Nie et al. 2011) only if GABA receptors are blocked. Considerable evidence supports that **glutamatergic component** is also critical in the development of addiction (Gass and Olive, 2008; Kalivas and Volkow, 2011). Participation of **dopaminergic system** in the reward-motivation behavior, in due of drug consumption that leads to drug abuse, and relapse of AD after withdrawal, has highly interest in variety of researches (Koob, 2011).

წარმოადგენს მაღალორგანიზებულ ზოგად მდგომარეობას ჰომოიოთერმულ ხერხემლიანებში. ძუძუმწოვრების ძილის იდენტიფიკაცია პირველ რიგში როგორც ევგ მაჩვენებლებით (Jouvet 1965; Oniani, 1969, 1980; Hobson, Pace-Schott. 2002), ასევე ნეიროტრანსმისიური მახასიათებლებისა და პოზის ცვლილებით (Jouvet, 1965; Datta, 1997; Hobson, Pace-Schott, 2002; Datta et. al., 2004) არის შესაძლებელი როგორც ადამიანებში, ასევე ცხოველებში.

ძილ-ღვიძილის ციკლის (ძღც) ნეირობიოლოგიური მექანიზმების ხანგრძლივი კვლევებისა და სამეცნიერო ლიტერატურის შესწავლის საფუძველზე შემუშავებულ იქნა მოსაზრება იმის თაობაზე, რომ ძილ-ღვიძილის ციკლის სტრუქტურა წარმოადგენს ვალიდურ ფიზიოლოგიურ მოდელს. ამ ციკლის ფაზებისა და სტადიების მონაცვლეობის პატერნები, მათი ჰომეოსტაზური ბუნება, რეციპროკული ურთიერთდამოკიდებულება იძლევა საშუალებას მივიჩნიოთ იგი, როგორც ბუნებრივი მოდელი მრავალი ფარმაკოლოგიური და არაფარმაკოლოგიური ზეგავლენების შესასწავლად (Oniani et al., 2001; Gogichadze et al., 2000, 2002; Maisuradze et al., 2003; Gvilia et. al., 2006; Campbell et al., 2007).) ამავე დროს მრავალი ფსიქონევროლოგიური დაავადება, ალკოჰოლიზმის ჩათვლით, ამ ციკლის დარღვევებით ხასიათდება (Gillin et al., 1989; Brower 2000; Schreckenberger et al., 2004; Soderlund et al., 2007).

იგივე ხასიათის მონაცემებია მიღებულ ცხოველებზე ექსპერიმენტირებისას (Gogichadze et al., 1988; Ehlers, Slaweski, 2000; Gogichadze et al., 2000, 2002, 2004; Kubota et al., 2002). მათ შორის აღსანიშნავია ძილის დარღვევებისა და კოგნიტური დეფიციტის კორელაცია ალკოჰოლიკებში (Liapas et al., 2007; Nowakowska et al., 2008). სხვადასხვა ნეიროტროპული, თუ ფსიქოტროპული ნივთიერებების ეფექტების შესწავლა ცნს-ზე ზოგადად და, ძღც-ზე კერძოდ, მნიშვნელოვანია ამ ციკლის ნეირობიოლოგიური მექანიზმების დასადგენად. მით უფრო, რომ ზოგიერთი ნივთიერება (მათ შორის კოფეინი, ალკოჰოლი, ნიკოტინი) ყოველგვარი სამედიცინო დანიშნულების გარეშე გამოიყენება. ამასთან, ეს ნივთიერებები შესაძლოა ცვლიდეს ცენტრალურ ტრანსმისიას, რაც ქცევით დარღვევებში გამოიხატება (Roehrs, et al., 1999, 2003).

Deficiency of this neuromediator, together with serotonin and epinephrine, connects with depression. Among the literature data assembly with depression and drugs consumption experimentally is documented and indicate significant co-morbid appearance of alcoholism, anxiety, and depression, even more the results confirm a phenotypic association between abnormal DA and 5-HT systems projecting of [the rats' brain](#) (Getachew, et al., 2008,). Thus after animals' selection on "depressive" and "non-depressive" groups by mean of Porsolt-Test (Porsolt et al., 1977) and after retesting in the alcohol free-choice paradigm the correlation in behavioral properties of alcohol drinkers and "depressive" animals was shown experimentally (Rezvani et al., 1990; McBride et al. 1995; Belmer, et al., 2016; Ballesta, et al., 2016; Burov et. al., 1983; Burov and Vedernikova, 1985).

"A principle focus of research on the neurobiology of the positive reinforcing effects of drugs with addiction potential has been the origins and terminal areas of the mesocorticolimbic dopamine system, and there is compelling evidence for the importance of this system in drug reward" (Koob, 2011). For example, a particularly sensitive site for blockade of the acute reinforcing effects of alcohol with opioid and GABA-ergic antagonists appears to be the central nucleus of the amygdala (Koob, 2003).

Alcohol as well as other elements of abuse have reinforcing effects and manifest their possessions through activation of the mesolimbic dopaminergic reward pathways of the brain and specific patterns of motivational behavior. Numerous experiments in the scientific literature have established that the brain's major reward neurotransmitter pathway—the road to Rome—is indeed dopamine (Blum et., al., 2012; Kirsch et. al., 2006.).

Dopamine receptor agonists reduce alcohol consumption, whereas antagonists, in general, show the opposite effect; Human studies provide additional support for connection between alcohol dependence and CNS dopaminergic function. In endocrinological studies, using dopamine receptor agonists, reduced dopaminergic activity has been found in more severe and more genetic types of alcoholics. Brain imaging studies are similarly revealing a diminished dopaminergic tone in alcoholics. Treatment of alcoholics with dopamine receptor agonists shows reducing of alcohol consumption and enhancements in other consequence events (Noble. 1996).

Effects of alcohol on the **dopaminergic system** might be direct (Boileau, et al. 2003) or mediated by the opioid system (Di Ciara and Imperato, 1988 cit., from Verheul et al., 1998). As it was shown "the afferent projections to the NAc (that is the main target for opioids) from the ventral tegmental area (VTA) provide potential substrate by which endogenous opioids may modulate the dopaminergic rewarding effects of ethanol" (Yong-Kyu et al., 2005).

ალკოჰოლიკების ძილის დარღვევების კვლევამ აჩვენა, რომ მათი ძილი ფრაგმენტირებულია ხშირი შეღვიძებების, ფაზიდან ფაზაში გადასვლის სიხშირის მატების გამო. აღინიშნება თვალის სწრაფ-მომრაობიანი ძილის (Rem-ძილის) ლატენტური პერიოდის შემცირება, ხანრძლივობის შემცირება, სპონტანური ეგ-ს შენელება, ეს განსაკუთრებით დელტა აქტივობის სპექტრს ეხება. ცხადია, რომ ალკოჰოლის ზეგავლენის ქვეშ სომნოლოგიური მექანიზმებიც ექცევა. უფრო ახალი მონაცემების გაანალიზებამ ამ შეხედულების მართებულობის დადგენას შეუწყო ხელი (Stein and Friedmann, 2006; Brower, 2009; Brower and Perron, 2010; Angarita, et. al., 2016; Ebrahim et., al. 2013). ალკოჰოლიკებში აღწერილია ინსომნიის განვითარება, თუმცა ძნელი სათქმელია ალკოლიზმია ინსომნიის წარმართველი, თუ ინსომნიაკები დასაძინებლად ალკოჰოლს მიმართავენ, რაც, რა თქმა უნდა, კლინიციის ტების მეტ ყურადღებას უნდა იმსახურებდეს (Stein, et., al., 2005).

ნათელია, რომ არაადექვატური (არასაკმარისი) ძილი უარყოფით ზეგავლენას ახდენს ჯანმრთელობაზე, რაც ეხმიანება „ცხოვრების ხარისხის“ კონცეპციას (Brooks, Wallen, 2014). ძილთან დაკავშირებულ/ხელისშემწყობ მექანიზმებს შორის ცირკადული რითმებს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება. ასე მაგალითად, „ბიოლოგიური ღამის“ ძილის წინამორბედ პერიოდში ალკოჰოლის შედარებით დაბალი დოზით მიღება მნიშვნელოვან ეფექტს იწვევს მაღალი ჰომეოსტაზური დატვირთვის გამო (Rupp et., al., 2007; Van Reen et. al., 2011).

ალკოჰოლის ყველა დოზა ამცირებს ძილის დადგომის ლატენტურ პერიოდს, უფრო კონსოლიდირებულს ხდის ძილს პირველ ეპიზოდებში, თუმცა არღვევს ძილის მთლიანობას ღამის მეორე ნახევარში. რაც შეეხება Rem-ძილს: დაბალი და საშუალო დოზები ღამის ძილის პირველ ნახევარში თვალმისაცემ ცვლილებებს არ იწვევს. მაღალი დოზების გამოყენებისას აღინიშნება Rem-ძილის მნიშვნელოვანი რედუცირება. რიგი შრომების მიხედვით Rem-ძილის ტოტალური პროცენტულობა მცირდება საშუალო და მაღალი დოზების გამოყენებისას მცირე დოზებისაგან განსხვავებით (იხ. Ebrahim et., al., 2013 ).



In the Verheul et.,al. (1998) paper different pathways (reward craving, relief craving, obsessive craving) of alcohol influence on the brain are discussed. At once with phenomenology, pathogenesis (affective and motivational factors), psychophysiological effects of craving, they conversed about neurochemical evidence of alcohol impact on opioidergic/dopaminergic system in regard to NAc participation in positive reinforcement via increasing of DA releasing. They appealed to the “opioid deficiency hypothesis” by which family prediction is connected with susceptible of the offspring for alcoholism (Volpicelli et al., 1992). Another pathway -relief craving – depends on the GABA/ glutamatergic dysregulation and connect with anxiety disorders. The III pathway- obsessive craving is expressed by serotonin deficiency (neurobiological component) or personal disinhibition (psychological component). They suggested that like DA (in some cases) and serotonergic systems indirectly involves in craving, possible by means of mood dysregulation (depression? M.G.). Although since those times a lot of data has been obtained these conclusions remain valid and interesting.

It is well known that limbic system (that involves various brain structures) plays crucial role in regulation numerous emotions, SWC and participate in processing of memory (Oniani, 1980). Among these structures, the amygdala, with its different nuclei, is an important brain region involved in the regulation of emotional states (LeDoux, 2000. Mgaloblishvili – Nemsadze et al., 2013; 2018). This subdivision (especially central amygdala) is particularly sensitive to suppression of alcohol drinking. As it is pointed by Roberto et al., (2012) “Central Amygdala is a hub for negative emotional circuitry”. In this work the authors consider that the effects of alcohol depend on the physiological conditions (especially anxiety) of GABA, Glutamate- ergic, the stress regulating systems (including neuropeptides and peptides). According of discussed papers they conclude the CeA is a critical locus of neuroadaptation during the transition to alcohol dependence and alcohol has strong and persistent effects, particularly on inhibitory transmission, in the CeA of alcohol-dependent animals (Roberto et al. 2012).

Studying of the CeA showed that this structure is responsible to transform sensory information into behavioral responses, and by this physiological pathways can be involved in the stress regulation and possibly related to drugs abuse including alcohol (Sakanaka et., al. 1986; Gogichadze et .al. 1999).

This suggestion was developed in other experimental researches. Many of the long-term emotional disturbances associated with alcohol abuse and dependence are attributed to neurotransmission within a conceptual macrostructure in the basal forebrain called the “extended amygdala” (Koob, 2008). The outputs of the extended amygdala project largely to effector regions, including lateral hypothalamus and various brain stem regions, that produce

მიუხედავად იმისა, რომ ალკოჰოლის მოლეკულა ძალიან მცირე ზომისაა და მას შეუძლია პლაზმური მემბრანის ლიპიდური შრის არხების საშუალებით უჯრედში შეღწევა და არასპეციფიკური დიფუზური ეფექტების გამოწვევა (Tabakoff , 1979; Tabakoff and Hoffman, 2013), ეს ნივთიერება სხვადასხვა ნეიროტრანსმიტერულ სისტემაზე მოქმედებს და შესაბამისად აგზნება/შემაკავებელ გავლენას ახდენს სპეციფიკურ ნერვულ მექანიზმებზე და განსხვავებულ ქცევით აქტივობას განაპირობებს.

ყველაზე მნიშვნელოვანი ეფექტი, როგორც ეს უკვე ზემოთ იყო ნაჩვენები არის დამოკიდებულების გამომწვევი ნივთიერებების დადებითი წამახალისებელი გავლენა (Koob et. al., 1998) და ეიფორია. ეს შეხედულება განმტკიცებულია ოპიოიდური რეცეპტორების არსებობით, რომლებიც განთავსებულია სწორედ დადებით განმტკიცებაზე პასუხისმგებელ სისტემაში. ნაჩვენებია, რომ ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტების - ნალოქსონისა და ნალტრექსონის გამოყენება ზოგიერთ შემთხვევაში ამცირებს/აკავებს ალკოჰოლის ეფექტებს და მასზე დამოკიდებულებას, რის გამოც ისინი ალკოჰოლიზმის მკურნალობისთვისაც მისაღებია (Volpicelli et al., 1992; Volpicelli et al., 1994; Froehlich et al., 1998; Badia-Elder et al., 1999; Gianoulakis, 2001; Nutt, 2013; Berrettini, 2016). უფრო მეტიც, ნალოქსონის ინექციით (ექსპერიმენტებში ვირთაგვებზე) ალკოჰოლით გამოწვეული ძღვ-ის დარღვევების შემსუბუქებაც არის შესაძლებელი (Gogichadze, et.al., 2009).

გაემ-ი თავის ტვინის ძირითადი შემაკავებელი ნეიროტრანსმიტერი ასოცირებულია ალკოჰოლის დეპრესიულ ეფექტთან (Topel, 1985; Zoethout et., al., 2011) და ძილის ნელტალოვანი ფაზის (NREM ძილის) მარეგულირებელ მექანიზმებთან (Saper et. al., 2010). უფრო ადრე ლარაბემ და პასტერნაკმა (Larrabee and Posternak 1952) აჩვენეს, რომ ალკოჰოლის დეპრესიის გამომწვევი ეფექტი მსგავსად ანესტეტიკების მოქმედებისა, უკავშირდება ზურგის ტვინის მონო და პოლისინაფსური შეკავების მექანიზმებს. ალკოჰოლის ქრონიკული მოქმედებისას თავის ტვინში გაემ-ის სისტემები აქტიურდება (Banerjee, 2014). ხოლო მისი მოხმარება მცირდება გაემ- ა-რეცეპტორის ანტაგონისტის ან გაემ- ბ-რეცეპტორის აგონისტის მიმდებარე ბირთვში, ვეტრალურ მკრთალ ბირთვში, საბოლოო

This consideration confirmed in the review -article by Murphy, et. al., (2012). The authors concluded that “drugs of abuse effectively trick the brain's emotional systems into thinking that they have survival significance, resulting in their high valuation and overvaluing of actions that lead to drug use”. The same time they underlined importance of cognition for drug consumption behavior and proposed “treatment strategies based on emotion regulation and strengthening cognitive control processes in high-risk individuals could potentially prevent the cycle developing, and therefore holds enormous promise in preventing addiction and its many associated harms” (Murphy, et. al., 2012).

### Evaluation of methods using for research of alcohol impact

As leading specialists in research of neurobiological mechanisms of addiction Edwards S. and Koob G.F. noted “Issues of reliability and validity are critical in developing and utilizing animal models of complex neuropsychiatric disorders and must always be considered” (Edwards, Koob 2012). Animal modeling of the psycho-neurological disorders, including alcohol craving, in the experimental conditions is generally used to study the neurobiological basis of impairments. First of all this have respect to ethical issues as methods using in the experiments can't be apply on the humans.

Different and mostly informative methods were developed during last decades. Mostly a “two-bottle choice” procedure was used, in which the animals have to show preference to water and ethanol. During this selection the alcohol-preferring (P) or non-preferring (nP) rats might be picked for further experiments. The P and nP rats have been the most comprehensively categorized behaviorally and neurochemically (McBride, Li 1998; Colombo, 1997; Colombo et al., 2006; Lobina et al.1997; Overstreet et al.1999). **P-rats** demonstrated anxiety and depression-like behavior and according the obtained data comorbidity of alcoholism and depression (Rezvani et al., 2002), alcoholism and anxiety symptoms have high level of correlation in humans (see for reviews Schry, White 2013; Morris et al, 2005). By mean of using elevated plus maze test the anxiety symptoms were observed in the particular strain of the Wistar-Harlan and the Wistar-BgVV rats drank more alcohol (Langen, Fink, 2004). The anxiety symptoms manifested during withdrawal after chronic administration of alcohol and these anxiety signs decreased after repeated administration of ethanol (Overstreet et al., 2004). More over the P-rats exhibited low level of serotonergic activity (Overstreet, Rezvani, 1996).

According to our consideration these approaches are relevant and important for clinicians for use in clinical practice. However, the question “Can animal laboratory behavioral paradigms identify clinically effective medications for alcoholism? is pointed by Egli (2005) in his review. But evidence of applying of experimental results in preventing of

heavy consumption of alcohol, especially in the relapse, by using of naltrexone (opioid receptors non selective antagonist) and acamprosate (NMDA receptors antagonist and modulator of GABA<sub>A</sub> receptors) was previously researched in the experiments conducted on the animals

ფირფიტის bed nucleus-ში და ნუშისებრ ბირთვში ადმინისტრირებისას (Koob,2004).

ბორის თაბაკოვისა და პულა ჰოფმანის (Tabakoff and Hoffman, 2013) რევიუში განხილულია ალკოჰოლის მოხმარების სხვადასხვა (ამაგზნებელ/შემაკავებელი) ეფექტები როგორც ადამიანებში, ისე ცხოველურ მოდელებში. ცხოველური მოდელების გამოყენება მიჩვევის გამომწვევი ნივთიერებების ცნს-ზე მოქმედების შესასწავლად მისაღებია მთელ რიგ კვლევებში (Kalueff, Tuohimaa, 2004). ზემოხსენებულ რევიუში ავტორები ალკოჰოლის მეტაბოლიზმის საკითხებს სხვადასხვა კუთხით განიხილავენ - აცეტილალდეჰიდის კონდენსატებიდან და უჯრედული მემბრანის კომპონენტებიდან დაწყებული, გაემ-ერგული მექანიზმებით გაგრძელებული, და ამ სისტემის რეცეპტორების სუბერთეულებით დამთავრებული. „როგორ მოქმედებს გაემ-ა რეცეპტორზე ალკოჰოლი და რა გავლენას ახდენს მოხმარებაზე?“ - შეკითხვა, რომელიც დასმულია მკვლევარების წინაშე.- ჩვენ შეგვიძლია პასუხი სწორედ ამ მიმოხილვაში ვნახოთ. „ თუ ვინმე ვარაუდობს, რომ გამოვლენილია კერძოდ, გაემ-ა რეცეპტორის (პოტენციურად შემაკავებელი მოქმედება) განსაკუთრებული მგრძობელობა, შესაძლოა მათ შემოგვთავაზონ ჰიპოთეზა, იმის თაობაზე, რომ თავის ტვინის ის უბნები, რომლებიც შეიცავენ გაემ-ა რეცეპტორის დ სუბერთეულს, ეთანოლის მიმართ მეტად სენსიტიურები არიან.“ გაემ-ა დ სუბერთეულის თვისებები შესწავლილია სხვა მეცნიერთა მიერ. დ სუბერთეულის ექსპრესია მითითებულია თავის ტვინის იმ სტრუქტურებში, რომლებიც მონაწილეობენ ემოციების, მოძრაობის რეგულაციაში, მეხსიერების პროცესირებაში, კერძოდ, მიმდებარე ბირთვში, ასევე თალამუსში, ქერქში, ჰიპოკამპში და ნათხემში (Pirker et al., 2000; Schwarzer et al., 2001). „ეთანოლი აძლიერებს გაემ-ის ეფექტებს ძალიან შემოსაზღვრულ არეებში, რომლებიც შესაძლოა იყოს კრიტიკული ალკოჰოლის მოხმარების თვალსაზრისით“. პირველ რიგში ეს ლიმბურ სისტემას და მიმდებარე ბირთვს ეხება, რომლებიც მეტად რეაგირებენ ალკოჰოლის სედაციურ მოქმედებაზე და ჩართული არიან თავის

behaviors related to fear and anxiety (Walker et al., 2010 ; Sakanaka et., al.1986).

“Anxiety disorders and Alcohol Use Disorders are highly co-morbid in humans. A pre-existing anxiety disorder can precipitate alcohol abuse, and high anxiety is a hallmark symptom of alcohol dependence that manifests during withdrawal. Anxiety disorders and AUD in humans are both defined by altered amygdala structure and function, the end result of which may be disinhibition of downstream “effector” regions that regulate anxiety- and alcohol-related behaviors” – concluded Gilpin and colleagues in the paper “The Central Amygdala as an Integrative Hub for Anxiety and Alcohol Use Disorders” (Gilpin et., al., 2015). They discussed, as well, functions of the main neurotransmitters for improving this conclusion. It has been found that acute and chronic alcohol exposure induces increasing of GABA transmission in the amygdala. It is interesting that ventral pallidum, which connects to extended amygdala contains “target a specific component of the GABA receptor complex (i.e., the  $\alpha 1$ -subunit in addition)” influences on alcohol consumption (Roberto et.al., 2018).

Koob (2008) discussed feasibility of emotional disturbances, counting stress, on alcohol abuse and consequence neurotransmitters in the basal forebrain including “extended amygdala”. Experiments showed that in vitro and in vivo conditions alcohol consumption influences on the dopamine signaling (according to principle down- regulation) in the “mesocorticolimbic reward system hyperactivity of glutamate signaling, and dysregulation of brain stress systems” (Koob and Volkow 2010). Consequently, if the CeA by its’ exclusively location in the brain for transform sensory information into behavioral and physiological come-backs, supposal is responsible for stress- and alcohol-related stimuli.

Extensive surgical lesion of amygdala, in the experiments conducted on cats, showed decreasing of fear and anxiety, increasing total sleep time (Mgaloblishvili-Nemsadze et., al., 2008). Ethanol exposure in this cats did not cause dramatic changes in structure of SWC, as it was described in intact animals in which complete disorder of this cycle observed (Gogichadze et.,al 1988; 1989. Gogichadze et al., 2004). After ablation of the amygdala normalization of sleep-wakefulness structure was occurred (Gogichadze, Mgaloblishvili et al. 1999 ).

(Egli, 2005; Kiefer, Wiedemann 2004). At the same time, Krystal et al., (2001) reported that effectiveness of naltrexone was not established as administration of this drug was not changed alcohol withdrawal and relapse symptoms.

Chronic alcohol exposure produces tolerance to many behavioral effects of the drug, including the anxiolytic, sedative, ataxic, and positive reinforcing effects (Kumar et al. 2004). Using animal models obtained data show that opioid system participates in ethanol-consumption behavior. It is confirmed by administration of opioid receptors blockers in the animal models of alcoholism. Selective and

ზემოხსენებული რევიუს ეს პასაჟი ადასტურებს გაემ-ა რეცეპტორის  $\delta$  სუბერთეულის მონაწილეობას სმის ქცევაში (Tabakoff and Hoffman, 2013).

ვფიქრობთ, აქ მიზანშეწონილია ალკოჰოლის დოზა-დამოკიდებულ ურთიერთ საწინააღმდეგო ეფექტებზე მითითება - სედაცია - ეიფორია, ანალგეზია - აგრესია, რაც გამოიწვევა ალკოჰოლის სხვადასხვა დოზის მოქმედებისას.

როგორც ზემოთ მივუთითეთ, გაემ-სისტემას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება შფოთვითი აშლილობების დროს და ასრულებს მედიატორის როლს ალკოჰოლის სმის ქცევაში, თუმცა ლიტერატურულ წყაროებში სხვა მოსაზრებებიც მოიძებნება ამ ეფექტების სხვადასხვა მიმართულების თაობაზე. ვირთაგვებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ GABAAR აგონისტის სისტემური ადმინისტრირებისას მატულობს ალკოჰოლის თავისუფალი სმის ქცევა, ხოლო GABAAR ანტაგონისტი და ბენზოდიაზეპინის ინვერსიული აგონისტი ამცირებს ალკოჰოლის სმის ქცევას (Boyle et al. 1993; Rassnick et al., 1993). GABAAR აგონისტისა და ანტაგონისტის ინფუზია მიმდებარე ბირთვში ალკოჰოლისადმი არამიდრეკილ ვირთაგვებში ამცირებს ალკოჰოლის სმის ქცევას (Hodge et.al. 1995).

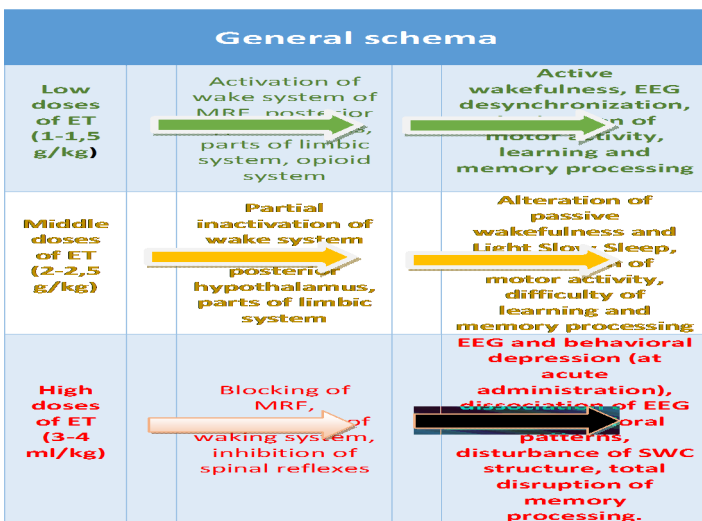
ალკოჰოლის მწვავე გამოყენებით მატულობს გაემ-ერგული ტრანსმისია ჰიპოკამპში (Ariwodola and Weiner, 2004) და მიმდებარე ბირთვში (Nie et al. 2011), მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ეს რეცეპტორები ბლოკირებულია. ხოლო გასი და ოლივა გლუტამატერგული სისტემის კრიტიკულ როლზე მიანიშნებენ (Gass and Olive, 2008; Kalivas and Volkow, 2011).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მეცნიერთა განსაკუთრებულ ინტერესს **დოპამინერგული სისტემა** იწვევს, რაც პირველ რიგში განპირობებულია, იმიტომ, რომ ეს სისტემა მონაწილეობს დაჯილდოების მოტივაციურ ქცევაში ზოგადად და კერძოდ დამოკიდებულების გამომწვევის ნივთიერებების გამოყენებაში, მათ ბოროტად მოხმარებაში, ალკოჰოლის შემდგომ რელაქსის განვითარებაში (Koob, 2011). დოპამინისა და მასთან ერთად სეროტონინისა და ნორეპინეფრინის დეფიციტი დეპრესიას უკავშირდება. ლიტერატურულ წყაროებში დეპრესიასა და წამლების (ნარკოტიკების) გამოყენების კავშირი ექსპერიმენტულად არის

nonselective opioid blockers reduce alcohol consumption behavior and reinforced operant response in the mice. It was suggested that “reversal of anxiety-like behavior is what may have led to the increased ethanol preference in the mice” (Roberts 2000). Later Olive et. al., (2001) proposed that as” ethanol increases extracellular endorphins in the NAc, the reinforcing properties of ethanol by opioid antagonists may be related to inhibition of endogenous endorphin actions in the NAc” (Olive et al., 2001).

In the earlier works A. Kampov-Polevoian and colleagues described experiments by mean of using narcotic doses (4.25 g/kg) of ethanol on duration of sleep time after peritoneal injections. They concluded that “short-sleeper” rats were predisposed for alcohol consumption versus “long-sleepers”, as in the “two-bottle choice” procedure “short-sleepers” consumed alcohol in greater amount (see Vlasova, Rodionova 1987).

As withdrawal is related condition for heavy alcoholics Vendruscolo and Roberts (2014) discussed the possibility of using operant alcohol self-administration in dependent rats focusing on the vapor model. These model was proposed by Roberts et al. in 1996. They believed that critical in developing a successful model of increased operant ethanol self-administration in rats associated with alcohol dependence and withdrawal. It is suggested that ” having a model of ethanol self-administration in animals experiencing withdrawal and in abstinent animals is important for the advancement of better prevention and treatment approa-



ches” and ”free-choice bottle drinking models capture consummator aspects, whereas operant self-administration is more versatile in modeling different behavioral aspects of alcohol drinking”. And more, alternating ethanol vapor exposure facilitates the self-administration of ethanol in operant testing during withdrawal (O’Dell et al., 2004).

Alterations of dopamine level as well was studied by mean of experiments on the animals using different methods.

დადასტურებული. სარწმუნოდ არის მითითებული ალკოჰოლიზმის, შფოთვითი აშლილობებისა და დეპრესიის კომორბიდულობა. უფრო მეტიც, შედეგები მიუთითებს დოჰამინის და 5-HT სისტემის პროექციების ფენოტიპურ კავშირზე ვირთაგვების თავის ტვინში (Getachew, et.al., 2008,). პორსოლტის (დეპრესიულობის დამდგენი - ფორსირებული ცურვის) (Porsolt et al., 1977) და ალკოჰოლის თავისუფალი არჩევანის ტესტების გამოყენებამ ექსპერიმენტულად დაადასტურა, რომ „დეპრესიული“ ცხოველები თავისუფალი არჩევანის პარადიგმაში მეტ ალკოჰოლს მოიხმარენ „არადეპრესიულ“ ცხოველებთან შედარებით (Rezvani et.al, 1990; McBride et.al. 1995; Belmer, et.al, 2016; Ballesta, et.al, 2016; Burovet. al, 1983; Burov and Vedernikova, 1985).

როგორც კობი მიუთითებს „მეცნიერთა განსაკუთრებული ინტერესი ფოკუსირებულია წამლების (drugs) დადებითი განმტკიცების ეფექტებთან, ვინაიდან ადიქცია პოტენციურად იწყება და მთავრდება მეზოლიმბურ დოჰამინურ სისტემაში და არსებობს თვალსაჩინო მტკიცებულება იმის თაობაზე, რომ ეს სისტემა უზრუნველყოფს წამლებით გამოწვეულ დაჯილდოებას“ (Koob, 2011). მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ ცენტრალური ამიგდალა ალკოჰოლის მწვავე განმამტკიცებელი ეფექტის მიმართ განსაკუთრებული სენსიტიურობით ხასიათდება იქ განთავსებული ოპიოიდური და გემ-რეცეპტორების გამო, რაც ვლინდება ამ ნივთიერებების ანტაგონისტების მოქმედებისას (Koob, 2003).

ალკოჰოლი, ისევე როგორც დამოკიდებულების გამომწვევი სხვა ნივთიერებები თავის ეფექტებსა და თვისებებს ავლენს მეზოლიმბური დოჰამინერგული სისტემის გზების აქტივაციისას, რასაც შესაბამისი მოტივაციური ქცევის პატერნები გამოხატავს. სამეცნიერო ლიტერატურაში განხილულ მრავალი ექსპერიმენტით დადასტურებულია, რომ თავის ტვინის მთავარი დამაჯილდოებელი ნეიროტრანსმიტერულ გზას - „გზას რომისაკენ“ - ნამდვილად დოჰამინისაკენ მიყვება (Blum et., al., 2012; Kirsch et. al., 2006.). დოჰამინის რეცეპტორების აგონისტები ამცირებს ალკოჰოლის მოხმარებას, მაშინ როდესაც, ანტაგონისტებს ძირითადად საწინააღმდეგო ეფექტი გააჩნია. ადამიანებზე ჩატარებული კვლევები დამატებით ადასტურებს შეხედულებას

Correlation of dopamine levels alterations in the Nac with behavioral parameters of alcohol consumption was investigated and it demonstrated that low level of dopamine was normalized after alcohol self-administration in the paradigm of lever press for getting the dose of alcohol in the rats (Weiss et.al., 1996).

The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA axis) in mood regulation was shown in numerous of experimental and clinical reports (see for ref. Watson and Mackin, 2006).

Obviously that alcohol can influence on this system, as HPA axis correlates with stress. In some works there is the evidence of relationship of stress to depression, stress to consumption alcohol, depression to heavy intake of ethanol. Consequently below mentioned papers have certain interest for us.

Searching of possible correspondence of predisposition to alcoholism and depression involve studies of corticotrophin releasing factor receptor' genetically polymorphism.

“Dysregulation of the brain corticotrophin releasing factor (CRF) system appears to be one of the major elements common to depression, anxiety and alcohol addiction” (Cippitelli et al., 2015; Nemeroff 2005; Clarke et al. 2008). The results of the presented in the Eiler's and June study demonstrated that unilateral microinjection of the selective D2 antagonist eticlopride into the VTA of P rats produced suppression of EtOH-maintained responding (Eiler, June, 2007).

It is very important that analyzing of neuroimaging of drug addicts evidences confirmed suggestion according participation of amygdala, Nac, VTA in the manifestation of behavioral parameters of drugs addiction (Kalivas and Volkov, 2011).

### Concluding considerations

Thus, analyzing the experimental data considered in this review, it can be concluded that alcohol has a polymodal effect on the CNS which is confirmed by data obtained in clinical conditions and in experimental models of alcoholism.

### References:

1. Caine, D.; Halliday, G.M.; Kril, J.J.; Harper, C.G. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997, 62, 51-60).
2. Cippitelli A. Ayanwuyi, L.O. E., Domi E., Lerma-Cabrera J. M., Carvajal, G., Scuppa F., Hongwu Li, Ubaldi M., Heilig M., Roberto M., Ciccocioppo R. 2015. Polymorphism in the corticotropin-releasing factor receptor 1 (CRF1-R) gene plays a role in shaping the high anxious phenotype of Marchigian Sardinian alcohol-preferring (msP) rats *Psychopharmacology (Berl)*. 232(6): 1083–1093. doi:10.1007/s00213-014-3743-7.
3. Clarke T.K., Treutlein J., Zimmermann U.S., Kiefer F., Skowronek M.H., Rietschel M., Mann K., Schumann G. 2008. HPA-axis activity in alcoholism: Examples for a gene environment interaction. *Addict Biol* 13: 1–14.

იმის თაობაზე, რომ არსებობს კავშირი ალკოჰოლზე დამოკიდებულებასა და ცნს-ს დოპამინერგულ ფუნქციასთან. ენდოკრინოლოგიურ კვლევებში, სადაც გამოყენებულია დოპამინის რეცეპტორის აგონისტი, ნაჩვენებია, რომ დოპამინერგული აქტივობა გენეტიკურ ალკოჰოლიკებში შემცირებულია. ეს მოსაზრება თანამედროვე ტექნოლოგიების (Brain imaging) გამოყენებითაც დასტურდება - ალკოჰოლიკებს შემცირებული აქვთ დოპამინის ტონუსი. ალკოჰოლიკების დოპამინის ანტაგონისტით მკურნალობა ამცირებს ალკოჰოლის მოხმარებას და აუმჯობესებს სხვა თანმდევ მოვლენებს (Noble, 1996).

ალკოჰოლის ეფექტები დოპამინერგულ სისტემაზე შესაძლოა იყოს პირდაპირი (Boileau, et.al. 2003) ან ოპიოიდური სისტემის შუამავლობით (DiCiana, Imperato, 1988 cit., from Verheul et. al., 1998). როგორც ნაჩვენებია იქნა „ვენტრალური ტემენტური არიდან (რომელიც ოპიოიდებისათვის ძირითადი სამიზნეა) მიმდებარე ბირთვისაკენ წამოსული აფერენტული პროექციები წარმოადგენენ ძირითად სუბსტრატს, რომლის საშუალებითაც ენდოგენური ოპიოიდური სისტემა ამოდულირებს ეთანოლის დოპამინერგულ დამაჯილდოებელ ეფექტებს (Yong-Kyu et al., 2005).

ვერჰულისა და თანამშრომლების 1998 წლის შრომაში (Verheul, et, al, 1998) განხილულია ეთანოლის თავის ტვინზე გავლენის სხვადასხვა გზები (დაჯილდოების სურვილი, სწრაფვა, აკვიატებული სწრაფვა). სწრაფვის ფსიქო-ფიზიოლოგიურ ეფექტებად მათ მიაჩნიათ **ოპიოიდერგულ/დოპამინერგული** სისტემის დადებით განმტკიცებაში მიმდებარე ბირთვის მონაწილეობა დოპამინის გამოყოფის გაძლიერებით. ისინი ეყრდნობიან „ოპიოიდების დეფიციტის ჰიპოთეზას“, რომლის მიხედვით ოჯახურ წინასწარ განწყობას, დიდი მნიშვნელობა აქვს, ვინაიდან შთამომავლები ალკოჰოლისადმი მეტ მოწყვლადობას ავლენენ (Volpicelli et al., 1992).

მეორე გზა - სწრაფვის შემსუბუქება დამოკიდებულია **გამ/გლუტამატის დისრეგულაციაზე** და უკავშირდება შფოთვის დარღვევებს. მესამე გზა - აკვიატებული სწრაფვა ვლინდება **სეროტონინის** დეფიციტის პირობებში (ნეირობიოლოგიური კომპონენტი) ან პიროვნული განშეკავებისას (ფსიქოლოგიური კომპონენტი). ისინი ვარაუდობენ, რომ მსგავსად დოპამინისა

4. Colombo G. ESBRA-Nordmann Award Lecture: Ethanol drinking behaviour in Sardinian alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 1997;32(4):443–453.
  5. Colombo G., Lobina C., Carai M.A., Gessa G.L. 2006. Phenotypic characterization of genetically selected Sardinian alcohol-preferring (sP) and -non-preferring (sNP) rats *Addict Biol. Sep*;11(3-4):324–38,
  6. Datta S. Brainstem cholinergic cells in wakefulness and sleep. *Sleep Research*, 1997, 26, 10.
  7. Datta S., Mavanji V., Ullor J., Patterson E. H. 2004. Activation of Phasic Pontine-Wave Generator Prevents Rapid Eye Movement Sleep Deprivation-Induced Learning Impairment in the Rat: A Mechanism for Sleep-Dependent Plasticity *The Journal of Neuroscience*, 24 (6):1416–142.
  8. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. 2010. Phasic vs sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 35: 105–135.
  9. Di Chaira G., Imperato A. 1988. Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America* 85, 5274–5278. Cit. from Verheul R., Van den Bricnk W., Geerlings P. 1998. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol & Alcoholism* vol. 34, No.2, pp.197–222.
  10. Diana M. 2011. The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Front. Psychiatry*, 29 November | <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00064>
  11. Diana M., Muntoni A., Gessa G. 1996, Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: Evidence of protracted abstinence. *Neuroscience*, 71, 2, pages 411–415.
  12. Ebrahim I O., Shapiro C. M., Williams A. J. Fenwick P. B. 2013. *Alcohol and Sleep I: Effects on Normal Sleep*. V 37, 4. Pp 539–549. <https://doi.org/10.1111/acer.12006>.
  13. Edwards S., Koob G.F. 2012. Experimental psychiatric illness and drug abuse models: from human to animal, an overview. *Methods in Molecular Biology*. 829:31–48.
  14. Eiler WJ II, June HL. 2007. Blockade of GABA(A) receptors with in the extended amygdala attenuates D(2) regulation of alcohol-motivated behaviors in the ventral tegmental area of alcohol-preferring (P) rats. *Neuropharmacology* 52: 1570–1579.
  15. Finn D. A., Snelling Ch., Fretwell A.M., Tanchuck M.A., Underwood L., Cole M., Crabbe J.C., Roberts A. J. 2007. Increased Drinking During Withdrawal From Intermittent Ethanol Exposure Is Blocked by the CRF Receptor Antagonist D-Phe-CRF(12–41) *Alcohol Clin Exp Res*, Vol. 31, No. 6 pp 939–949.
  17. Froehlich J. C., Badia-Elder N. E., Zink R. W., McCullough D. E., Portoghese P. S. 1998, Contribution of the Opioid System to Alcohol Aversion and Alcohol Drinking Behavior *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* October 287 (1) 284–292;
  18. Froehlich J.C. 1997. Opioid Peptides. *Alcohol, Health and Research World*, 21, 2, 132–136.
  19. Getachew, B, Hauser [Sh R.](#), Taylor R. E, Tizabi Y. 2008, Desipramine blocks alcohol-induced anxiety- and depressive-like behaviors in two rat strains [Pharmacology Biochemistry and Behavior V. 91, 1](#), Pages 97–103.
  20. Gianoulakis Ch. 2001. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism *J Psychiatry Neurosci*;26(4):304–18.
  21. Gilman J.M., Ramchandani V.A., Davis M.B., Bjork J. M., Homme D.W. 2008. Neurobiology of Disease *J.Neurosci.*, Apr 130, 28 (18):4583–4591 4585–91
  22. Gilpin N. W, Herman M. A., Roberto M. 2015. The Central Amygdala as an Integrative Hub for Anxiety and Alcohol Use Disorders, *Biol Psychiatry*. May 15; 77(10): 859–869. doi:10.1016/j.biopsych.2014.09.008.
- (ზოგიერთ შემთხვევაში) სეროტონინერგული სისტემაც არაპირდაპირად არის ჩართული გუნებ/განწყობის რეგულაციაში (დეპრესიაში -მ.გ). იმ პერიოდიდან დაწყებული მონაცემთა დიდი ნაწილი ადასტურებს ამ შეხედულებას, მათი ვალიდურობიდან გამომდინარე.
- ჰეინზმა და მისმა თანამშრომლებმა (Heinz et al., (1998) აღწერეს სეროტონინის ტრანსპორტერების მოქმედების შესაძლებლობის დაქვეითება ტვინის ღეროს რაფეს ბირთვებში ექსპერიმენტამდე ცოტა ხნით ადრე აბსტინირებულ ალკოჰოლიკებში. ეს მონაცემები ადასტურებს ჰიპოთეზას სეროტონინის დისფუნქციის თაობაზე, რომლის მიხედვითაც ალკოჰოლიკებს მწვავე და ალკვითის პერიოდში მომატებული აქვთ დეპრესიულობის სიმპტომები. ნაჩვენებია, აგრეთვე, რომ პრეფრონტალურ ქერქი, ამიგდალა, ბაზალური განგლიების ლიმბური არეები (მიმდებარე ბირთვი) და დოპამინით მდიდარი ვენტრალური ტეგმენტუმის უბანი წამყვანი სტრუქტურებია, რომელთა დისფუნქცია ნეიროფსიქიატრიულ დაავადებში ვლინდება; მათ შორის არის დეპრესია, მანია, პოსტტრავმატული სტრესის დარღვევები, იმპულსურობა, კოგნიტური ფუნქციების დაქვეითება (Kalivas, Volkov 2011). ცნობილია, რომ ლიმბური სისტემა (რომელშიც გაერთიანებულია თავის ტვინის ემოციოგენური სტრუქტურები) კრიტიკულ როლს თამაშობს სხვადასხვა ტიპის ემოციური რეაქციების, ძღვ-ის რეგულაციაში და მონაწილეობს აგრეთვე მეხსიერების პროცესირებაში (Oniani, 1980). მათ შორისაა ნუშებრი კომპლექსი (ამიგდალა), რომლის მრავალი ბირთვი ჩართულია ემოციების რეგულაციაში (LeDoux, 2000. Mgaloblishvili – Nemsadze et al., 2013; 2018).
- ამგდალას ცენტრალური ბირთვის შესწავლამ აჩვენა, რომ ეს სტრუქტურა პასუხისმგებელია სენსორული ინფორმაციის ქცევით აქტებში ტრანსფორმაციაზე, მისი ფიზიოლოგიური კავშირებით შესაძლოა ჩართულია სტრესის რეგულაციაში და დაკავშირებულია ნივთიერებების, ალკოჰოლის ჩათვლით ზოროტად გამოყენების ქცევაში (Sakanaka et., al. 1986, Gogichadze et .al., 1999).
- ამ შეხედულებამ თავის განვითარება სხვა ნაშრომებშიც ჰპოვა. მრავალი, ხანგრძლივად მიმდინარე ემოციური დარღვევა, ასოცირებული ალკოჰოლის ზოროტად გამოყენებასთან, მასზე

23. Gogichadze M., Mgaloblishvili M., Oniani T., Omiadze N., Babilodze M., Chidjavadze E., Gvilia I., Mchedlidze O., Emukhvari N. Effects of bilateral isolation of amygdala on the sleep-wakefulness cycle structure in alcoholized animals. *Sleep Research Online*, 1999, 2, suppl.1.
  24. **Gogichadze M., Mgaloblishvili M., Oniani T., Omiadze N., Babilodze M., Chidjavadze E., Gvilia I., Mchedlidze O., Emukhvari N.** 1999. Effects of bilateral isolation of amygdala on the sleep-wakefulness cycle structure in alcoholized animals. *Sleep research online* 1999, 2 (suppl.1).
  25. Gogichadze M., Omiadze N., Lomashvili I., Naveriani L. The effect of alcohol intoxication on the structure of sleep-wakefulness cycle. In: "Neurobiology of sleep-wakefulness cycle", ed. by T.Oniani. "Metsniereba", Tbilisi, 1988, 433-445.
  26. Gogichadze M., Omiadze N., Lomashvili I., Naveriani L. The effect of alcohol intoxication on the structure of sleep-wakefulness cycle. In: "Neurobiology of sleep-wakefulness cycle" ed. by T.Oniani, "Metsniereba", Tb. 1988.
  27. Gogichadze M., Oniani N., Omiadze N., Mchedlidze O., Dabrundashvili N., Basishvili T. Influence of acute administration of high doses of ethanol on some features of the sleep-wakefulness cycle in rats. *Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Ser., A*, 2004, v. 30, 3, 329-335.
  28. Gogichadze M.V., Omiadze N.D., Lomashvili I.P., Naveriani L.G. 1989. Influence of different doses of ethanol on the cats' sleep-wakefulness structure. *I. Sechenov Physiol. J. of the USSR, LXXV, №2*, 177-183. (in Russian, Summary in English).
  29. Gogichadze, M. M.Nemsadze, N.Lortkipanidze, N.Oniani. Sleep disorders and the memory processing at ethanol administration. *ISSN 24499-2647, E ISSN 2449-2450, Caucasus Journal of Health Sciences and Public Health, V.2, Issue 2*, pp.47-52, 2018.
  30. Gogichadze, M., Mgaloblishvili-Nemsadze M, Oniani N., Emukhvari N., Basishvili T. 2009; Opioid system of the brain and ethanol. *Georgian medical news*, 169; 60-65.
  31. Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, et al. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci.* 2009; 13:372-380. [PubMed: 19716751]
  32. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:1642-1652. [PubMed: 12359667]
  33. Gross M.M., Goodenough D.R., Hastly J., Lewis E.. Experimental study of sleep in chronic alcoholics before, during and after four days of heavy drinking with a non-drinking comparison. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1973, 215, 254-275.
  34. Gross M.M., Goodenough R., Hasty J.M. et al. Sleep distribution in alcoholic intoxication and withdrawal. In: *Recent Advances in Studying of Alcoholism*. Ed. J. Mendelson, N. Mello, 1971, 317-397.
  35. Hadji-Dimo A.A., Ekbert R., Ingvar D.H. 1968. Effects of ethanol on EEG and cortical blood flow in the cat. *Quart. J. Stud. Alc.*, 29, N. Y, p. 828.
  36. Heinz A., Ragan, P., Jones D. W., Hommer D., Williams W., Knable M. B., Gorey J. G., Doty L., Geyer Ch., Lee K. S., Coppola R., Ph., Weinberger, D. R., Linnoila M. Reduced Central Serotonin Transporters in Alcoholism. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1544-1549.
  37. Herz A. 1997. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 129(2):99-111.
  38. Hobson, J.A. and Pace-Schott, E.F. 2002. The Cognitive Neuroscience of Sleep: Neuronal Systems, Consciousness and Learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 679-693. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn91>.
  39. Hodge C.W., Chappelle A.M., Samson H.H. 1995. GABAergic transmission in the nucleus accumbens is involved in the termination of ethanol self-administration in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 19: 1486-1493.
  40. Horsly W.J., Akert R. 1953. The influence of ethyl alcohol on the spontaneous electrical activity of the cerebral cortex and subcortical structures of the cat. *Quart. J. Stud. Alc.*, 1953, 14, No 3, p. 363-377.
  41. Howland J., Rohsenow D. J., Bliss C.A., Almeida A. B., Calise T. V., Heeren T., Winter. M. 2010. Hangover Predicts Residual Alcohol Effects on Psychomotor Vigilance the Morning After Intoxication. *J Addict Res Ther.* 23; 1(101): <http://dx.doi:10.4172/2155-6105.1000101>.
  42. Johnson L.C. Sleep patterns in chronic alcoholics. In: *Recent advances in alcoholism*. Ed. J. Mendelson, N. Mello. Wash. USA Gov. Pront Off, 1971, 288-316.
  43. Johnson L.C., Burdick J.A., Smith J. Sleep during alcohol intake and withdrawal in the chronic alcoholics. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1970, 22, 406-418.
  44. Jouvet M. 1965. Paradoxical Sleep-a Study of Its Nature and Mechanisms. *Prog Brain Res.* ;18:20-62;
  45. Kalivas P.W., Volkow N.D., 2011. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity *Mol Psychiatry.* 16(10): 974-986. doi:10.1038/mp.2011.46
  46. Kalueff A. Tuohimaa P.2004. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp* 64: 439-448.
- დამოკიდებულების განვითარებასთან, მიეკუთვნება შესაბამის ნეიროტრანსმისიას, და მიმდინარეობს ბაზალური წინა ტვინის კონცეპტუალურ მაკროსტრუქტურის გავლენით, რომელსაც „გაფართოებული ამიგდალა“ ეწოდება” (Koob, 2008). „გაფართოებულ ამიგდალას“ მრავლობითი კავშირი აქვს ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურასთან ლატერალური ჰიპოთალამუსისა და ტვინის ღეროს უბნების ჩართვით, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან შიშთან და შფოთვისასთან დაკავშირებული ქცევების გაშვებაზე (Walker et al., 2010 ; Sakanaka et., al.1986).
- „შფოთვითი დარღვევები და ალკოჰოლის გამოყენებით გამოწვეული დარღვევები კომორბიდულია ადამიანებში. შფოთვის აშლილობის წინასწარმა დარღვევებმა შესაძლოა დააჩქაროს ალკოჰოლის ბოროტად გამოყენება, მაღალი დონის შფოთვა კი წარმოადგენს ალკოჰოლზე დამოკიდებულების ნიშანდობლივ სიმპტომს, რაც ალკოჰოლის პერიოდში ვლინდება. შფოთვითი დარღვევები და ალკოჰოლზე დამოკიდებულება ადამიანებში გამოიხატება ამიგდალას სტრუქტურისა და ფუნქციების აქტივაციაში, რის საბოლოო ეფექტი შესაძლოა იყოს დაღმავალი „ეფექტორული“ უბნების დისინჰიბიცია (განშეკავება), რომლებიც არეგულირებს შფოთვისას და ალკოჰოლთან დაკავშირებულ ქცევას“ – ასკენიან ჟილპინი და მისი კოლეგები ნაშრომში „The Central Amygdala as an Integrative Hub for Anxiety and Alcohol Use Disorders” (Gilpin et., al., 2015). ისინი, ამავე დროს, განიხილავენ ძირითადი ნეიროტრანსმიტერების ფუნქციებს თავის შეხედულების განსამტკიცებლად. ნაჩვენებია, რომ ეთანოლის მწვავე და ქრონიკული ზემოქმედებით იზრდება გაემ-ის ტრანსმისია ამიგდალაში. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ვენტრალური პალიდუმი, რომელიც უკავშირდება „გაფართოებულ ამიგდალას“, შეიცავს „გაემ-ა რეცეპტორების კომპლექსის სპეციფიკური კომპონენტის სამიზნეს (მაგალითად, α1 დამატებით)“ რაც მოქმედებს ალკოჰოლის მოხმარებაზე (Roberto et.al., 2018). კუბი (Koob,2008) განიხილავს ემოციური დარღვევების განვითარების შესაძლებლობას სტრესის ჩათვლით, ალკოჰოლის მოხმარებლებში, და შესაბამის ნეიროტრანსმიტერებზე „გაფართოებულ ამიგდალას“, ჩათვლით. ექსპერიმენტებმა აჩვენეს, რომ in vitro and in vivo

47. Kiefer F, Wiedemann K. 2004. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alco-*hol. 39.6: 542-7. Epub 2004 Sep 29.
48. Kirsch, P.; Reuter, M.; Mier, D.; Lonsdorf, T.; Stark, R.; Gallhofer, B.; Vaitl, D. & Hennig, J. 2006. Imaging gene-substance interactions: the effect of the DRD2 TaqIA polymorphism and the dopamine agonist bromocriptine on the brain activation during the anticipation of reward. *Neuroscience Letters* 405 (3): 196–20
49. Koob G F. 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 13(5):177-84.
50. Koob G F. 2008. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 59: 11–34.
51. Koob G.F. 2003; Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res* 27:232–243).
52. Koob G.F., Volkow N.D. 2010. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217–238.
53. Koob, G. F. 2011; Neurobiology of Addiction FOCUS THE JOURNAL OF LIFELONG LEARNING IN PSYCHIATRY, Vol. IX, No. 1, pp.55-65; focus.psychiatryonline.org
54. Koob, G.F, Sanna P.P., Bloom F. E., 1998. Neuroscience of Addiction. *Neuron*, Vol. 21, 467–476.
55. Kumar S., Porcu P., Werner D.F, Matthews D.B, Diaz-Granados J.L, Helfand R.S, Morrow A.L. 2009. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol: A decade of progress. *Psychopharmacology (Berl)* 205: 529.
56. Langen B, Fink H. 2004. Anxiety as a predictor of alcohol preference in rats? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 28. 6,961-8.
57. Larrabee M., Posternak J.M. Selective action of anesthetic's on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.*, 1952, 15, p. 91
58. LeDoux, J.E. 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 155–184.
59. Liappas I., Theotoa I., Kapakapis E., Ilias I., Parakaskeva G.P., Soldatos C.R. 2007 Neuropsychological Assessment of Cognitive Function in Chronic Alcohol-dependent Patients and Patients with Alzheimer's Disease. *in vivo (Athens, Greece)*, 21: 1115-1118.
60. Lobina C, Agabio R, Diaz G, Fa M, Fadda F, Gessa GL, Reali R, Colombo G. Constant absolute ethanol intake by Sardinian alcohol-preferring rats independent of ethanol concentrations. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 1997;32(1):19–22
61. Martin P. R., Singleton Ch. K., Hiller-Sturmhöfel S. 2003. The Role of Thiamine Deficiency in Alcoholic Brain Disease *Alcohol Research & Health* Vol. 27, No. 2, 134- 142.
62. McBride W.J., Li TK. 1998. Animal models of alcoholism: Neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents. *Crit Rev Neurobiol.* 12(4):339–369
63. McBride, W.J, Rodda Z. A., Bell R. L., Lumengb l., Ting-Kai. 2014. The alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats –Animal Models of Alcoholism *Alcohol.* 48(3): 209–215. doi:10.1016/j.alcohol.2013.09.044.
64. Mgaloblishvili-Nemsadze M., T.Oniani, Gogichadze M., Chijavadze E., Babilodze, M Oniani. N. 2018. Basolateral Amygdala and motivational and emotional behavior. *Proceeding of the Georgian National Academy of Sciences. Biomedical Series, N3-4, 44, pp.195-208.*
65. Mgaloblishvili – Nemsadze M., T.Oniani, Chidzhavadze E, Babilodze M., Gogichadze. M. 2013. Dorsomedial amygdala and motivational-emotional aspects of sleep-wakefulness cycle. *Collection of papers –Neurobiology of emotions, mind and sleep-wakefulness cycle.* Edited by Nicoloz T.Oniani. Pp.113-141. Tbilisi.
66. Mgaloblishvili-Nemsadze M.M., Oniani T.N., Chidjavadze E.O., Babilodze M., Gogichadze M.V., Oniani N.T. 2008. Sleep Disorders after Bilateral Damage of the Basolateral Amygdala. *European Journal of the Neurology*, p. 210.
67. Morris E.P., Stewart Sh.H., Lindsay T., Ham S. 2005. The relationship between social anxiety disorder and alcohol use disorders: A critical review *Clinical Psychology Review* 25.734–760).
- პირობებში ალკოჰოლის გამოყენება ზეგავლენას ახდენს დოპამინის სიგნალირებაზე (down-regulation) „მეზოლიმბური დაჯილდოების სისტემის ჰიპერაქტივობით გულუტამატის სიგნალზე და ტვინის სტრეს-სისტემის დისრეგულაციით“ (Koob and Volkow 2010). შესაბამისად, ცენტრალური ამიგდალა თავისი განსაკუთრებული მდებარეობით ტვინში სენსორული ინფორმაციის გადამუშავებით ქცევით და ფიზიოლოგიურ უკუკავშირებით სავარაუდოდ პასუხისმგებელია სტრესზე და ალკოჰოლით სტიმულირებაზე. ამიგდალას ვრცელი დაზიანება კატეგორიაში იწვევს შიშისა და შფოთვის შემცირებას და ძილის ტოტალური მოცულობის გაზდას (Mgaloblishvili-Nemsadze et., al., 2008). ინტაქტური კატეგორია, ძალიან მძიმედ იტანენ ეთანოლის ინექციებს, რაც პირველ რიგში გამოიხატება ძღვ-ის სტრუქტურის მნიშვნელოვან დარღვევაში (Gogichadze et.,al., 1988; 1989; Gogichadze et al., 2004). ამიგდალას აბლაციის შემდეგ ძღვ-ის სტრუქტურის ნორმალიზაცია აღინიშნება (Gogichadze, Mgaloblishvili et al. 1999).
- ეს მონაცემები ეხმიანება მერფისა და თანამშრომლების (Murphy, et. al., 2012) მონაცემებს. ავტორები მიუთითებენ, რომ „დამოკიდებულების გამომწვევი ნივთიერებები „ატყუებენ“ ემოციურ სტრუქტურებს და „აფიქრებენ“, რომ გააჩნიათ სასიცოცხლო მნიშვნელობა, რაც ვლინდება ნარკოტიკული საშუალებების გამოყენების მაღალ და გადაჭარბებულ შეფასებაში.“ ამავე დროს ეს ავტორები ხაზს უსვამენ კოგნიტიური დონის მნიშვნელობას წამლების მოხმარების ქცევის განვითარებაში და გვთავაზობენ „მკურნალობის სტრატეგიას, რომელიც ეფუძნება ემოციების რეგულაციას და კოგნიტური კონტროლის გაძლიერებას მაღალი რისკის ინდივიდებში, რამაც შესაძლოა ციკლური დამოკიდებულების პრევენცია მოახდინოს და შესაბამისად გვპირდება ადიქციისა და მასთან დაკავშირებულ მრავალი საშიშროების პრევენციას“ (Murphy, et. al., 2012).
- ალკოჰოლის ზემოქმედების შესასწავლად კვლევებში გამოყენებული მეთოდების შეფასება** როგორც ადიქციის კვლევების წამყვანი სპეციალისტები ედვარსი და კუბი მიუთითებენ „თავისი მაღალი სანდობისა და სარწმუნოებიდან გამომდინარე კომპლექსური ფსიქო-ნევროლოგიური დაავადებების შესასწავლად ცხოველური მოდელების განვითარება და



68. Murphy A., Taylor E., Elliott R. 2012. The detrimental effects of emotional process dysregulation on decision-making in substance dependence *Front. Integr. Neurosci.*, 07 November <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00101>
  69. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Five-year strategic plan FY08-13.
  70. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; Washington, D.C.: 2007.
  71. Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry*. 1996 Sep;1(4):336-34
  72. Nie H., Rewal M., Gill T.M., Ron D., Janak P. H. 2011 Extrasynaptic  $\delta$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors in the nucleus accumbens dorsomedial shell contribute to alcohol intake *PNAS*, 15, 108 (11) 4459-4464; <https://doi.org/10.1073/pnas.1016156108>
  73. Noble E. 1996. Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addiction Biology Volume1, Issue 4 Pages 333-348*.
  74. Nowakowska K., Jabłowska K., Borkowska A. 2007. Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence *Psychiatr Pol.* 41(5):693-702.
  75. Nutt D. J. 2013. The role of the opioid system in alcohol dependence 7 J DOI: 10.1177/0269881113504017. *J Psychopharmacol* published online.
  76. O'Dell LE, Roberts AJ, Smith RT, Koob GF 2004. Enhanced alcohol self-administration after intermittent versus continuous alcohol vapor exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1176-1182.
  77. Old Testament | LDS.org <https://www.lds.org/scriptures/ot?lang=eng> New International Version NIV Book of Genesis, ch.9.
  78. Oniani, 1980. Integrative function of the limbic system. Tbilisi, "Metsniereba" 132-148. In Russian.
  79. Overstreet D.H., Rezvani A.H. 1996. Behavioral differences between two inbred strains of Fawn-Hooded rat: A model of serotonin dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 128(3):328-330.
  80. Overstreet D.H., Knapp D.H., Breese G. R., 2004. Similar anxiety-like responses in male and female rats exposed to repeated withdrawals from ethanol *Pharmacol Biochem Behav.* 78.3. 459-464. doi:10.1016/j.pbb.2004.04.018.
  81. Overstreet D.H., Rezvani A.H., Parsian A. 1999. Behavioural features of alcohol-preferring rats: Focus on inbred strains. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 34(3):378-385.
  82. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. 2002. The Neurobiology of Sleep: Genetics, Cellular Physiology and Subcortical Networks. *Nature Reviews Neuroscience V. 3*, 591-605.
  83. Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, Sieghart W, Sperk G. 2000; GABA(A) receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience*. 101:815-5.
  84. Porsolt R., Pichon M.L., Salfre M. 1977. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature*, 266, 21.
  85. Rabin R.A. Effect of ethanol on inhibition of striatal adenylate cyclase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 1985, 34, No 24, 4329-4331.
  86. Rassnick S, Heinrichs SC, Britton KT, Koob GF. 1993. Microinjection of a corticotropin-releasing factor antagonist into the central nucleus of the amygdala reverses anxiogenic-like effects of ethanol withdrawal. *Brain Res* 605: 25-32.
  87. Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G.L.G., Graham, K., Irving, H.M., Kehoe, T., Parry, C.D., Patra, J., Popova, L., Poznyak, V., Roercke, M., Room, R., Samokhvalov, A.V., Taylor, B., 2010. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease—an overview. *Addiction* 105, 817-843.
  88. Remy M. 1942. Contribution a l'etude de la maladie de Korsakow. *Monats Mschr. Psychiatr. Neurol.*, 106, 128.
  89. Resolution of the Sixty-third World Health Assembly (May 2010).
  90. Rezvani A.H., Parsian A., Overstreet D.H. The Fawn-Hooded (FH/Wjd) rat: A genetic animal model of comorbid depression and alcoholism. *Psychiatr Genet.* 2002;12(1):1-16.
- გამოყენება კრიტიკულია და ყოველთვის ყურადსაღები“ (Edwards, Koob 2012). ამას მნიშვნელობა ენიჭება იმ თვალსაზრისით, რომ ცხოველური მოდელები საშუალებას იძლევა ექსპერიმენტულ პირობებში შესწავლილ იქნას ფსიქო-ნევროლოგიური, მათ შორის ალკოჰოლის ბოროტად მოხმრებით გამოწვეული დარღვევების ნეირობიოლოგიური მექანიზმები. პირველ რიგში ეს უკავშირდება ეთიკურ ნორმებს, ვინაიდან ცხოველებზე ექსპერიმენტული მეთოდების გამოყენება შეუძლებელია ადამიანებზე. მრავალფეროვანი და ინფორმაციული მეთოდები გამოიყენება ბოლო დეკადების განმავლობაში. მათ შორის ყველაზე ინტენსიურად „ორბოთლიანი არჩევანის (two-bottle choice) პროცედურას მიმართავენ - როდესაც ცხოველმა უნდა აირჩიოს წყალი ან ალკოჰოლი. ცხოველთა ამ შერჩევის შემდეგ გამოყოფენ ალკოჰოლის უპირატესობა-მიმნიჭებელ (P) და უპირატესობა-არამიმნიჭებელ (nP) ჯგუფებს, რომელებზეც შემდგომ ექსპერიმენტები ტარდება. P და nP ცხოველები ქცევითი და ნეიროქიმიური პარამეტრებით განსხვდებიან (McBride, Li 1998; Colombo, 1997; Lobina et al.1997; Overstreet et al.1999). P ცხოველებს ახასიათებს შფოთვა და დეპრესიის მსგავსი ქცევა, რაც ადასტურებს დეპრესიისა და ალკოჰოლიზმის კომორბიდობას (Rezvani et al., 2002). შფოთვითი აშლილობები მაღალი კორელაციით დამახასიათებელია ალკოჰოლიკი პაციენტებისათვის (იხ. რევიუსთვის Schry, White 2013; Morris et al, 2005). ამდღებულ ჯვარედინ ლაბირითში (elevated plus maze) Wistar-Harlan and the Wistar-BgVV ჯიშის ვირთაგვები, რომელთაც შფოთვის მაღალი დონე აქვთ, უფრო მეტი რაოდენობით სვამენ ალკოჰოლს (Langen, Fink, 2004). შფოთვის სიმპტომები ვლინდება ქრონიკული ალკოჰოლისაგან აღკვეთის პერიოდში და მათი ინტენსივობა მცირდება ალკოჰოლის განმეორებითი ადმინისტრაციის შემდეგ (Overstreet et al., 2004). ამ ჯგუფის ცხოველებში აღინიშნება სეროტონინერგული აქტივობის დაბალი დონე (Overstreet, Rezvani, 1996). თუმცა, იგლის (Egli 2005) მიმოხილვაში დასმული შეკითხვა „შეუძლია, თუ არა ლაბორატორიულ ქცევით პარადიგმებს მოახდინონ ალკოჰოლიზმისათვის კლინიკურად ეფექტური მკურნალობის იდენტიფიკაცია?“ პასუხი ექსპერიმენტებში მიღებულ მონაცემებში უნდა

91. Roberto M, Gilpin N. W., and Siggins G.R. 2012. The Central Amygdala and Alcohol: Role of g-Aminobutyric Acid, Glutamate, and Neuropeptides. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2:a012195.
92. Roberts A.J, Cole M., Koob G.G. 1996; Intra-amygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 20:1289–1298. 20:1289–1298.
93. Roberts A.J., McDonald J.S., Heyser Ch. J., Kieffer, B. L., Matthes H.W. D., Koob G. F., Gold L.H. 2000.  $\mu$ -Opioid Receptor Knockout Mice Do Not Self-Administer Alcohol *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 293 (3) 1002-1008.
94. Roehrs T., Burduvali E., Bonahoom A., Roth T. 2003. Ethanol and Sleep Loss: A “Dose” Comparison of Impairing Effects. *SLEEP*, Vol. 26, No. 8,
95. Roehrs T., Papineau K., Rosenthal L., Roth Th. 1999. Ethanol as a Hypnotic in Insomniacs: Self Administration and Effects on Sleep and Mood *Neuropsychopharmacology* Volume 20, Issue 3, , Pages 279-286 .
96. Ron M., 1983. The alcoholic brain: CT scan and physiological findings. *Physiological Medicine*. Monograph Suppl., 3, 1-33. Doi: 10.1017/S026418010000345.
97. Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL 1992. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, and cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 221:227–234.
98. Rupp, T. L. Acebo, Ch., and Carskadon M. A. 2007. Evening Alcohol Suppresses Salivary Melatonin in Young Adults. *Chronobiology International*, 24(3): 463–470.
99. Sakanaka M., Shibasaki T. Lederis K. 1986. Distribution and Efferent Projections of Corticotropin-releasing Factor-like Immunoreactivity in the Rat Amygdaloid complex. *Brain Research* Volume 382, Issue 2, 24. Pages 213-238.
100. Saper C.B., Fuller P.M., Pedersen N.P., Lu J, Scammell T.E. 2010. Sleep State Switching. *Neuron* 68 (6), 1023-1042.
101. Saxena S. Alcohol, Europe, and Developing Countries. *Addiction* 1997; 92 (suppl 1): 43–48.
102. Schry A.R, White S.W. 2013. Understanding the relationship between social anxiety and alcohol use in college students: A meta-analysis. *Addictive Behaviors* 38 2690–2706.
103. Schuckit M. A. Alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373: 492–501. OI:10.1016/S01406736(09)60009-X.
104. Schwarzer C, Berresheim U, Pirker S, Wieselthaler A, Fuchs K, Sieghart W, et al. 2001. Distribution of the major gamma-aminobutyric acid(A) receptor subunits in the basal ganglia and associated limbic brain areas of the adult rat. *J Comp Neurol*. 433:526–49.
105. Stein M. D., Friedmann P. D., 2005. Disturbed Sleep and Its Relationship to Alcohol Use. *Subst Abus.*; 26(1): 1–13.)
106. Swift, R.M. 1995; Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56, (Suppl 7), 24-29.
107. Tabakoff B. 1979. Neurotransmitter function of alcoholism. *Alcoholism : Clin. Exp. Res.*, 3, 351-352.
108. Tabakoff B., Hoffman P. L. 2013. The Neurobiology of Alcohol Consumption and Alcoholism: An Integrative History. *Pharmacol Biochem Behav*. 15; 113: 20-37. doi:10.1016/j.pbb.10.009.
109. Teesson M, Baillie A, Lynskey A, Manor B, Degenhardt L. 2006. Substance use, dependence and treatment seeking in the United States and Australia: a cross-national comparison. *Drug Alcohol Depend*; 81: 149–55.
110. Topel H. 1985. Biochemical Bases of Alcoholism: Statements and Hypotheses of Present Research. *Alcohol*, 2, 711-788.
111. Tsagareli S., Gogichadze M., Oniani N., Omiadze I., Mchedlidze O., Mandjavidze Sh., Emukhvarv N. Effects of different doses of ethanol on the elaboration of active avoidance reaction in rats. *A, Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Ser., A*. 2004, v. 30, 3, pp.431- 437;

მოვიძიოთ. ეს მონაცემები ადასტურებენ, რომ ნამდვილად არის შესაძლებელი ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების, (განსაკუთრებით რელაფსის დროს) პრევენცია ნალტრექსონის (ოპიოიდური რეცეპტორების არასელექციური ანტაგონისტის), აქამპროსატის (NMDA რეცეპტორების ანტაგონისტის და GABA<sub>A</sub> რეცეპტორების მოდულატორის) მოქმედებითაც თავდაპირველად ექსპერიმენტულ კვლევებში იქნა დადასტურებული, შემდგომ კლინიკებში იქნა აპრობირებული და გამოყენებული (Egli, 2005; Kiefer, Wiedemann 2004). თუმცა საპირისპირო მონაცემებიც არსებობს - ნალტრექსონი არ ამცირებს ალკოჰოლის აღკვეთის დროს რეგისტრირებულ დარღვევებს და რელაფსის სიმპტომებს (Krystal et al., 2001).

ალკოჰოლის ქრონიკული ზემოქმედება მის მიმართ ტოლერანტობას იწვევს და მრავალ ქცევით პარადიგმებში, მათ შორის შფოთვაში, სედაციაში, ატაქსიაში და დადებითი რეინფორსმენტის ეფექტებში ვლინდება (Kumar et al. 2004). ცხოველური მოდელებში მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ ოპიოიდური სისტემა მონაწილეობს ეთანოლის სმის ქცევის განხორციელებაში. დადასტურებულია ოპიოიდური რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენებით. როგორც სელექციური ისე არასელექციური ბლოკატორები ამცირებს ალკოჰოლის მიღებას განმამტკიცებელ ოპერანტულ პასუხს ცხოველებში. დასკვნის სახით ვარაუდობენ, რომ „შფოთვის მსგავსი ქცევა განპირობებს ეთანოლის უპირატესი სმის ქცევას თავებში“ (Roberts 2000). მოგვიანებით ოლივემ და თანამშრომლებმა (Olive et. al., 2001) ივარაუდეს, რომ ვინაიდან „ეთნოლი ზრდის უჯრედ-გარეთა ენდორფინების დონეს Nac-ში, ეთანოლის განმამტკიცებელი თვისებების შემცირება შესაძლოა უკავშირდებოდეს ენდორფინური ოპიოიდების მოქმედების შეკავებას Nac ში.

ექსპერიმენტულ კვლევებში სხვა პარადიგმასაც მიმართავენ - ეთანოლის სანარკოზო დოზით (4.25/კგ ინტრაპერიტონეალურად) გამოწვეული ნარკოზული ძილის ხანგრძლივობის შესაბამისად არჩევდნენ „ხანმოკლედ მძინარე“ და „ხანგრძლივად მძინარე“ ცხოველების ჯგუფებს. „ორბოთლიანი არჩევანის“ პარადიგმაში „ხანმოკლედ მძინარენი“ ალკოჰოლს ირჩევდნენ, ხოლო „ხანგრძლივად მძინარენი“ წყალს. შესაბამისად დადგენილ იქნა, რომ პირველნი ალკოჰოლის სმისადმი მიდრეკილნი იყვნენ (იხ. Vlasova., Rodionov 1987).

112. Van Reen E., Tarokh L., Rupp T. L., Seifer, R., Carskadon M. A. 2011. Does Timing of Alcohol Administration Affect Sleep? SLEEP, Vol. 34, No. 2.
113. Verheul R., Van den Bricnk W., Geerlings P. 1998. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. Alcohol & Alcoholism vol. 34, No.2, pp.197-222.
114. Vlasova V., Rodionov A. P. 1987. Pharmacokinetics of ethanol when injected intraperitoneally and intravenously into rats differing in initial alcohol motivation Plenum Publishing Corporation N. UDC 616.89-008.441.13-092.9-07:[615.31-547.262] 032.381+[615.31:547.262].032.14].033. pp. 941-42.
115. Volpicelli J.R, Clay K. L., Watson, N.T.; Volpicelli, L. A.1994. Naltrexone and the Treatment of Alcohol Dependence. Alcohol Health & Research World VOL. 18, N. 4, 272-278.
116. Volpicelli J.R. Uncontrollable events and alcohol drinking. British Journal of Addiction, 1987, 82, 381-392.
117. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P. 1992. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence Arch Gen Psychiatry. 49(11):876-80.
118. Watson St., Mackin P. 2006 HPA axis function in mood disorder. Psychiatry. DOI: 10.1383/psyt..5.5.166-170.
119. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyytia P, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. Ethanol self- administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5- hydroxytryptamine release in dependent rats. The Journal of Neuroscience. 1996; 16:3474–3485.
120. WHA63.13 Global strategy to reduce the harmful use of alcohol); [http://www.who.int/substance\\_abuse/alestratenglishfinal](http://www.who.int/substance_abuse/alestratenglishfinal).
121. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on alcohol and health. 1.Alcoholism - epidemiology. 2.Alcohol drinking - adverse effects. 3.Social control, Formal - methods. 4.Cost of illness. 5.Public policy. I.World Health Organization. ISBN 978 92 4 156415 1 (NLM classification: WM 274) © World Health Organization 2011.
122. Young-Kyu, SUNG-WOO PARK L.,Young-Kyuing Kim, Dai-Jin Kim, Jeong J., Myrick H., Young -Hoon Kim. 2005. Effects of Naltrexone on the Ethanol Induced changes in the Rat Central dopaminergic system Alcohol and Alcoholism, V. 40, Issue 4, 1 ; Pages 297–301, <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh163>
123. Zoethout, R. W. M., Delgado W. L., Ippel, A. E., Dahan A., van Gerven J.M. A. 2011.Functional biomarkers for the acute effects of alcohol on the central nervous system in healthy volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology 71(3):331-50. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03846.x

ალკოჰოლის აღკვეთა არის მძიმე ალკოჰოლიკებისათვის დამახასიათებელი მდგომარეობა. ვენდრუსკოლო და რობერტსი (Vendruscolo and Roberts 2014) ყურადღებას ამახვილებენ ალკოჰოლზე დამოკიდებული ვირთაგვების თვითადმინისტრირების ქცევაზე ალკოჰოლის ორთქლის მოდელში. ეს მოდელი რობერტოსა და მისი თანამშრომლების მიერაა შემოთავაზებული 1996წ. მათ მიაჩნდათ, რომ მოდელის განვითარების წარმატებისათვის კრიტიკული მნიშვნელობა ენიჭება ოპერანტულ თვითადმინისტრირებას ვირთაგვებში, რომელთაც დამოკიდებულება გააჩნიათ და ახასიათებთ ალკოჰოლის პერიოდის დარღვევები. ისინი ვარაუდობენ, რომ „ეთანოლის თვითადმინისტრირების მოდელი ცხოველებში, რომლებიც განიცდიან ალკოჰოლისა და აბსტინენციურ სიმპტომებს, მნიშვნელოვანია პრევენციისა და მკურნალობისთვის“ და “თავისუფალი არჩევანის სმის მოდელი მოიცავს ხელში ჩაგდების კონსუმატორული ქცევის ასპექტებს, მაშინ, როცა ოპერანტული თვითადმინისტრირება მეტად მრავალფეროვანია ალკოჰოლის სმის ქცევის სახვადასხვა ასპექტში“. უფრო მეტიც, ეთანოლის ორთქლით “დამუშავებული“ ცხოველებში ჩქარდება თვითადმინისტრირება ოპერანტული ტესტის გამოყენებისას ალკოჰოლის პერიოდში (O’Dell et al., 2004).

დოპამინის დონის განსაზღვრის მიზნით ექსპერიმენტები ცხოველებზე სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით ტარდებოდა. შესწავლილია Nac-ში დოპამინის დონის ცვლილების კორელაცია ალკოჰოლის მიღების ქცევასთან და ნაჩვენებია, რომ დოპამინის დაბალი დონე ნორმალიზდება ალკოჰოლის თვითადმინისტრაციის შემდეგ. ექსპერიმენტი გულისხმობდა დოზის მისაღებად ვირთაგვის მიერ ბერკეტის დაჭერას (Weiss et.al., 1996).

ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ-ადრენალური ღერძის (HPA axis) როლი განწყობის რეგულაციაში მრავალ ექსპერიმენტულ და კლინიკურ ნაშრომშია ნაჩვენები (იხ.წყაროებისთვის Watson and Mackin,2006).

ცხადია, რომ ალკოჰოლი უნდა მოქმედებდეს ამ სისტემაზე, ვინაიდან HPA ღერძი სტრესთან კორელირებს. ზოგიერთ ნაშრომში მითითებული სტრესისა და დეპრესიის, სტრესისა და ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარების ქცევის, დეპრესიისა კავშირები.

შესაბამისად, ქვემოთ მოყვანილი მონაცემები ჩვენთვის განსაკუთრებით საინტერესოა. ალკოჰოლიზმის სავარაუდო წინასწარ განწყობისა და დეპრესიის კავშირის კვლევები მოიცავს კორტიკოტროპინის გამომყოფი ფაქტორის რეცეპტორების გენეტიკურ პოლიმორფიზმს. „კორტიკოტროპინის გამომყოფი ფაქტორის (CRF) სისტემის დისრეგულაცია, როგორც ჩანს, არის ერთ-ერთი მთავარი ელემენტი დეპრესიის, შფოთვისა და ალკოჰოლორური ადიქციის განვითარებისათვის“ (Cippitelli et al.,2015; Nemeroff 2005; Clarke et al. 2008).

შედეგები, რომლებიც წარმოდგენილია ეილერისა და ჯუნის (Eiler, June HL. 2007) შრომაში აჩვენებენ, რომ VTA ში D2-ის ანტაგონისტის ეტიკლოპრიდის (eticlopride) უნილატერალური მიკროინექციები იწვევს ეთანოლზე პასუხის შენარჩუნებას. ალკოჰოლის უპირატესი სმის ქცევის მქონე ვირთაგვებში. მნიშვნელოვანია ისიც, რომ ნეიროვიზუალიზაციით (neuroimaging) მიღებული მონაცემების ანალიზი ადასტურებს ამიგდალას, Nac-ს, VTA-ს მონაწილეობას ნარკოტიკებზე დამოკიდებულების ქცევის მანიფესტაციაში (Kalivas and Volkov, 2011).

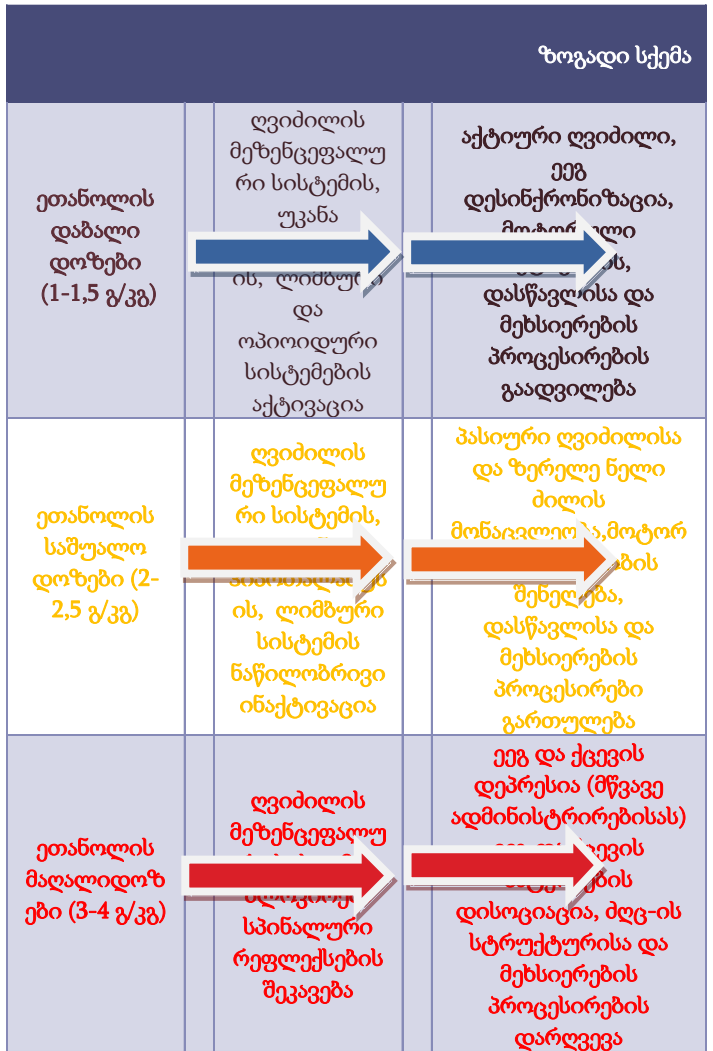
**დასკვნითი მოსაზრებები:**

ამგვარად, წინამდებარე განხილვაში წარმოდგენილი ექსპერიმენტული მონაცემების ანალიზი გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ ალკოჰოლს ცნს-ზე პოლიმორფული გავლენა გააჩნია, რაც კლინიკურად და ცხოველური მოდელების გამოყენებითაც დასტურდება.

ეს ეხება როგორც ძირითად ნეიროტრანსმიტერულ სისტემებს, ისე თავის ტვინის სტრუქტურებს, რომლებიც არგულირებენ მოტივაციურ ემოციურ ქცევას, ძილ-ღვიძლის ციკლის ელექტროგრაფულ და ქცევით პარამეტრებს. თუმცა ექსპერიმენტული მონაცემები ხშირად არ არის გათვალისწინებული კლინიკებში,

განსაკუთრებით ზოგიერთი ფსიქო სომატური დარღვევებისა და ძილის არასტაბილურობის კომორბიდულობასთან, რაც შესაძლებელია იყოს წინმსწრები მარკერი ალკოჰოლიზმის განვითარებისა და შემდგომი მენეჯმენტის საქმეში. ქვემოთ მოყვანილმა სქემამ შესაძლოა დახმარება გაუწიოს იმ მექანიზმების გარკვევას, რომლებიც საფუძვლად უდევს ალკოჰოლის ახვადასხვა დოზით გამოწვეულ ეფექტებს და მათ ურთიერთ

კავშირს თავის ტვინის სისტემებსა და შესაბამის ქცევით დარღვევებს.



**გამოყენებული ლიტერატურა:**

იხ. წინა გვერდები