

УДК 159.9

М. М. ОРОС¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна²КНП «Лівобережний центр первинної медико-санітарної допомоги № 1», Запоріжжя, Україна/

Роль ГАМК у патогенезі тривожно-депресивних розладів, чи має вплив алкоголь на ці механізми та чи існує альтернатива класичному лікуванню?

Резюме

Тривожні та депресивні розлади є одними з найпоширеніших порушень психічного здоров'я у світі, які суттєво впливають на якість життя та загальне самопочуття. Нейромедіатор гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) відіграє важливу роль у регуляції нервової збудливості та підтриманні емоційної рівноваги, що робить його ключовим у розумінні патофізіології цих станів. Крім того, доведено, що алкоголь, який є широко вживаним серед пацієнтів з даними розладами, може взаємодіяти з ГАМК-ергічними системами, ускладнюючи причинно-наслідкові зв'язки між порушенням регуляції ГАМК, тривогою та депресією. У цій статті описується роль ГАМК у виникненні та лікуванні тривожно-депресивних розладів, а також на основі останніх досліджень та клінічних спостережень розглядається, як алкоголь впливає на ці механізми.

Ключові слова: гамма-аміномасляна кислота, тривожно-депресивний розлад, депресія, тривога, алкоголь, **Гаммавітал**

Фізіологія ГАМК-ергічної системи

Гамма-аміномасляна кислота (γ -аміномасляна кислота, або ГАМК) є основним гальмівним нейромедіатором у центральній нервовій системі (ЦНС). Її функція полягає в тому, щоб регулювати мозкову діяльність шляхом пригнічення нервової передачі, допомагаючи зменшити або взагалі гальмувати активність нейронів [2, 9].

ГАМК синтезується шляхом декарбоксилювання глутамату, який є головним збуджувальним нейромедіатором мозку. Утворення молекули гальмівного ГАМК з надлишку глутамату – яскравий приклад біологічного ендогенного захисту, що допомагає підтримувати загальну рівновагу, необхідну для нормального функціонування мозку [6, 9].

ГАМК діє на різні типи рецепторів:

- рецептори ГАМК_A – іонні канали з лігандними воротами, які опосередковують швидку гальмівну нейротрансмісію, значно поширені в нервовій системі. Зв'язування ГАМК із відповідними рецепторами на нейроні призводить до відкриття хлорних іонних каналів, що дозволяє іонам хлориду проникати всередину нервової клітини за градієнтом концентрації. Цей приплив негативних іонів спричиняє гіперполяризацію – робить нейрон більш негативно зарядженим, що зменшує ймовірність запуску потенціалу дії у відповідь на зовнішні чи внутрішні подразники;
- рецептори ГАМК_B – метаботропні та найчастіше позасинаптичні. Вони активують системи вторинних внутрішньоклітинних месенджерів, мають більш модулювальний і повільний вплив на нейрон. Знаходяться в нюховій цибуліні, неокортексі, гіпокампі, таламусі та мозочку;
- рецептори ГАМК_C – розташовані в основному в сітківці, також поширені в спинному мозку, таламусі, гіпофізі та кишечнику [2, 6, 9].

ГАМК_A і ГАМК_C рецептори – це олігомерні трансмембранні глікопротеїни, що складаються з 5 субодиниць, розташованих навколо центрального хлоридного каналу. Рецептор ГАМК_B представле-

ний двома субодиницями (R1 та R2) трансмембранних білків, які з'єднані з кальцієвим або калієвим каналом за допомогою білків G. При активації ГАМК_B або пригнічуються потенціалозалежні кальцієві струми, або підвищується мембранна калієва провідність; обидва процеси призводять до гіперполяризації нейронів. Основними рецепторами, що опосередковують нервову гальмування в мозку, є рецептори ГАМК_A. Зміни в експресії або функції цих рецепторів у пацієнтів все ж більше пов'язані з етіологією тривоги та депресії. Зокрема, зміни в субодиницях рецептора ГАМК_A відіграють важливу роль у мигдалеподібному тілі та префронтальній корі, де зберігається пам'ять про страх [6, 9].

Аналіз літератури

Взаємодія між численними нейробіологічними системами, включаючи ГАМК-ергічну, є важливою для адаптації до стресу та профілактики розвитку тривожних розладів. Нормальна тривога є природною еволюційною реакцією на стресові подразники; патологічна тривога, однак, є ситуативно виснажливою і негативно впливає на здоров'я. Надмірна тривога, генералізована або така, що характеризується епізодами паніки, може мати тривалий руйнівний вплив на функцію мозку та навіть його структуру. Сильна патологічна тривога може спричинити пошкодження мозку, про що свідчить виявлене в деяких дослідженнях зменшення об'єму гіпокампа на 8 % у ветеранів війни з посттравматичним стресовим розладом [6]. Таким чином, можна зробити висновок, що стійкий патологічний рівень тривожності може спричинити порушення нормального гомеостазу в нейробіологічних системах у довгостроковій перспективі [6, 9].

Публікації останніх років доводять комплексну роль ГАМК у виникненні тривожних та депресивних розладів. Дослідження, опубліковане в журналі *Frontiers in Molecular Neuroscience* (2023), підкреслює, що ГАМК-ергічна дисфункція, зокрема в мигдаліні та префронтальній

корі, є характерною ознакою цих станів. Мигдалеподібне тіло – ключовий відділ, що бере участь у формуванні страху та інших емоційних реакцій – проявляє послаблене ГАМК-ергічне гальмування у людей з тривожними розладами, що призводить до посилення реакції страху та емоційної дисрегуляції [9]. Аналогічно, у префронтальній корі, яка відповідає за поведінкові функції, а також за емоційну регуляцію, дефіцит ГАМК сприяє погіршенню когнітивного контролю та підвищенню вразливості до стресу [7].

Як доклінічні, так і клінічні дані підтверджують зв'язок депресії з різноманітними дефектами ГАМК-ергічної нейротрансмісії. Доведено, що епігенетичні зміни ГАМК-ергічної системи призводять до пригнічення гіпокампаального нейрогенезу та спричиняють поведінку, подібну до депресії, у мишей, які перенесли пренатальний стрес [7]. Порушення нейротрансмісії ГАМК також пов'язане з тривогою та безсонням – двома поширеними супутніми станами в осіб із депресією. Зв'язок між тривогою та нестачею ГАМК-ергічної медіації сигналів підтверджується доклінічними моделями тривожної поведінки, пов'язаної з хронічним пригніченням синтезу ГАМК [4, 7].

Проведення посмертних досліджень дало змогу встановити мінливу експресію мРНК різних субодиниць рецептора ГАМК_A у жертв суїциду з депресивними розладами та у пацієнтів із великим депресивним розладом. Грунтовний аналіз експресії людських генів кіркових і підкіркових ділянок мозку самогубців із депресивними розладами виявив, що рівні експресії генів, залучених до ГАМК-ергічної передачі, зазнали найяскравіше виражених змін. Нокаут-дослідження на мишах показали, що видалення γ -субодиниці рецептора ГАМК_A призвело до поведінкових і когнітивних дисфункцій, тоді як видалення субодиниці $\alpha 2$ спричинило депресивну або тривожну поведінку. Миші зі зниженою експресією δ -субодиниці рецептора ГАМК_A демонстрували поведінку, подібну до тривоги, та нехтування матері після пологів [4].

Також важливою є роль транспортера γ -аміномасляної кислоти підтипу 1 (GAT1) у регуляції тривожних та депресивних розладів. GAT1 відповідає за зворотне захоплення ГАМК із синаптичної щілини назад у пресинаптичні нейрони, тим самим контролюючи тривалість та інтенсивність ГАМК-ергічного ефекту. Дослідники виявили, що миші з вимкненням гена GAT1 демонстрували знижений рівень тривожної та депресивноподібної поведінки, порівняно з диким типом мишей. Таким чином, підвищена активність ГАМК-ергічної системи, що зумовлена відсутністю GAT1, може мати анксиолітичний та антидепресивний ефект. Крім того, у цих мишей спостерігався нижчий базовий рівень кортикостерону, що вказує на можливий зв'язок між ГАМК-ергічною системою та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю у регуляції емоційних станів [4, 7].

Вчені Верметтен і Бремнер зовсім недавно переглянули доклінічну літературу про нейробиологічні ефекти стресу та участь гормонів у цих процесах на тваринних моделях [6]. Для розуміння механізму розвитку стрес-реакції потрібно пам'ятати, що найважливішими ефекторами стресу є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) вісь та вегетативна нервова система.

Одним із ключових нейробиологічних компонентів стрес-реалізуючої системи є кортикотропін-рилізінг гормон – нейропептид, що міститься в гіпоталамусі та інших ділянках мозку. Під час гострого стресу кортикотропін-рилізінг гормон швидко вивільняється з паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та шляхом аксонального

транспорту потрапляє до передньої частки гіпофіза. Внаслідок цього аденогіпофіз починає інтенсивно утворювати адренотропний гормон, який потрапляє до кровотоку та стимулює синтез і вивільнення кортизолу наднирковими залозами. Натомість, супраоптичне ядро гіпоталамуса синтезує нейропептид аргінін-вазопресин (також відомий як антидіуретичний гормон), він вивільняється з нейронів прямо у кровотік через задню частку гіпофіза та впливає на функцію ГГН подібно до кортикотропін-рилізінг-гормону; ці 2 нейропептиди потенціюють дію один одного, особливо під час хронічного стресу. Після активації стресом активність ГГН-вісі може бути пригнічена кортизолом за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку. Поза гіпоталамусом нейрони, що містять кортикотропін-рилізінг гормон, існують у декількох ділянках мозку (мигдалеподібне тіло, locus coeruleus, гіпокамп, префронтальна кора, передня поясна звивина), вони беруть участь у вираженні страху, медіації умовного страху та стрес-реактивності. Патологічний стрес, депресія та/або тривога підтримують надмірну активність осі ГГН, яка не може бути достатньо модульована системами страху/стресу [4, 6].

Вплив алкоголю на ГАМК-ергічну систему та розвиток тривожно-депресивних розладів

Алкоголь впливає на багато хімічних речовин у мозку, включаючи ГАМК, серотонін і дофамін. Одноразове вживання етанолу посилює ефекти ГАМК шляхом зв'язування з іонотропними ГАМК-рецепторами; це призводить до збільшення притоку іонів хлору до нейронів та їхньої гіперполяризації, що спричиняє тимчасове послаблення тривоги [2, 8]. З початком регулярної алкоголізації концентрація ГАМК, серотоніну та дофаміну ненадовго підвищується після потрапляння етанолу в організм, але за деякий час метаболізм повертає її до звичних значень [5].

З підвищенням частоти вживання алкогольних напоїв сильніше проявляється адаптація мозку до даного впливу – у вигляді зниження рецепторної чутливості до ГАМК. Учені припускають, що етанол індукуює пластичність рецепторів ГАМК_A; толерантність пов'язана із загальною зменшеною активацією рецептора та диференційно зміненою експресією субодиниць. Ці механізми адаптації знижують чутливість до алкоголю, тому виникає потреба у вищій його дозі для досягнення бажаних ефектів. Згодом толерантність до алкоголю зростає, створюючи передумови до формування залежності [2, 5].

Під час регулярних епізодів запою мозок компенсує гострий депресивний ефект алкоголю, щоб відновити гомеостаз. Компенсаційні механізми включають зниження гальмівної сигналізації, опосередкованої ГАМК_A, і посилену збудливу глутаматергічну функцію. Гіперзбудливість, що виникає, стає очевидною після припинення тривалого зловживання алкоголем і відображається в симптомах відміни, включаючи безсоння, дратівливість, тривогу, вегетативну гіперактивність і навіть судоми [2, 5, 8]. Крім того, індуковане алкоголем нейрозапалення та оксидативний стрес ще більше порушують ГАМК-ергічну нейротрансмісію, поглиблюючи виразність тривожно-депресивних розладів [10].

Алкоголь також здатний сприяти тривожності та депресивності через непрямі причини. Особа може відчувати тривогу, сором або

симптоми депресії через відсутність спогадів або внутрішню критику своїх дій у стані алкогольного сп'яніння [10].

Дослідження психологічних змін унаслідок вживання алкоголю на піддослідних тваринах показали, що у молодих щурів запій пов'язаний із поведінкою, подібною до тривоги, і викликає алкогольну залежність у дорослому віці. В подальшому і спричинене абстиненцією занепокоєння, і хронічний психосоціальний стрес призводять до збільшення добровільного вживання етанолу щурами. Це переконливо свідчить про те, що і систематичне вживання алкоголю, викликане хронічним стресом, і будь-який тип екзогенної тривоги є факторами ризику розвитку алкогольної залежності. Припинення або зменшення алкоголізації, в свою чергу, посилює стрес або занепокоєння, а вторинні психологічні зміни ускладнюють боротьбу з алкогольною аддикцією [7, 8].

Патофізіологія алкогольної абстиненції є складною, оскільки тривале алкогольне сп'яніння згубно впливає на різні нейрорегуляторні системи. Після відмови від етанолу зниження регуляції гальмівних ГАМК_A-рецепторів сприяє виникненню багатьох симптомів так званого алкогольного синдрому. Тривале сп'яніння також пригнічує активність найголовнішої збуджувальної нейромедіаторної системи в ЦНС – глутаматергічної, шляхом блокади іонотропних глутаматних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Відмова від алкоголю скасовує інгібування рецептора NMDA, викликаючи більшість типових проявів алкогольного синдрому. Під час відміни етанолу активуються й інші патологічні механізми: так, дисфункція дофамінергічної передачі може бути причиною галюцинацій. Ознаки та симптоми алкогольної абстиненції виникають переважно на рівні центральної нервової системи, включаючи порушення сну, тривогу та негативні емоційні стани, наприклад, дисфору або агресію [1, 7, 8].

Проте, навіть у осіб, що вживали алкоголь протягом тривалого періоду, стійке утримання дозволяє мозку почати відновлювати функцію ГАМК і, відповідно, нервово-психічну рівновагу. Вироблення та циркуляція ГАМК можуть повертатися до початкових рівнів протягом тижнів або місяців тверезого стану, ГАМК-рецептори та їхні канали також певною мірою відновлюються, але зміни в складі субодиниць можуть залишатися необоротними, особливо у людей з великим стажем алкоголізації. Якщо вживання алкоголю спричинило загибель нейронів через ексайтотоксичність і дефіцит харчування, то втрата об'єму мозку може тривати навіть після тижнів утримання [1, 2, 10].

Модулятори ГАМК-рецепторів. Бензодіазепіни та їх альтернативи

Широко визнано, що пацієнти з тривожними розладами (наприклад, панічним розладом, ПТСР і генералізованим тривожним розладом) мають знижений рівень зв'язування бензодіазепінів у різних ділянках мозку, порівняно з контрольною групою. Виявлено, що у пацієнтів з панічним розладом рівень ГАМК у мозку нижчий, ніж у здорових людей. Однак результати досліджень з вимірювання концентрації ГАМК у плазмі та спинномозковій рідині у пацієнтів з тривожними розладами є суперечливими [3, 6].

Клінічні дослідження показують, що бензодіазепіни ефективні для полегшення симптомів і зниження ризику судом. Однак через високий ризик виникнення звикання та недостатню безпеку в поєд-

нанні з алкоголем, бензодіазепіни зазвичай не рекомендуються для лікування алкогольної абстиненції. Бензодіазепіни не варто призначати більше ніж на 2 тижні поспіль або більше ніж на 3 ночі на тиждень через загрозу толерантності та інші небажані явища. Двома поширеними побічними ефектами є те, що бензодіазепіни можуть справді викликати/посилювати тривогу у пацієнтів і що вони є потенційно небезпечними депресантами ЦНС у поєднанні з алкоголем [3, 4, 6].

Альтернативними препаратами, що впливають на ГАМК-систему, є габапентин – збільшує вивільнення ГАМК, демонструє ефективність при генералізованому тривожному розладі та соціальній фобії; тіагабін – інгібує зворотне захоплення ГАМК, що підвищує її рівень у синаптичній щілині. Інші ГАМК-ергічні препарати потенційно перспективні для лікування алкогольного синдрому та алкогольної абстиненції. Клометазол, габапентин і γ-гідроксибутират виявляють таку ж ефективність, як і бензодіазепіни, у пригніченні симптомів алкогольного синдрому. Сучасні дані також свідчать про те, що габапентин і вальпроєва кислота можуть бути корисними для боротьби з алкогольною абстиненцією в осіб із алкогольною залежністю із супутньою психічною патологією [3, 5].

Важливими для розуміння ролі ГАМК у тривожних розладах є дослідження, що вивчають гострий вплив внутрішньовенно введеного діазепаму на рівень ГАМК у плазмі крові. Одне з таких описує R. Bruce Lydiard у своїх роботах. У даному експерименті брали участь 18 пацієнтів із панічним розладом, які не приймали бензодіазепіни, 13 пацієнтів із генералізованим тривожним розладом і 20 здорових осіб. Усім учасникам давали логарифмічно зростаючі дози діазепаму або плацебо в певні дні, рівень ГАМК у плазмі крові вимірювали до прийому, а також через 3 хвилини після прийому найвищої дози діазепаму або плацебо. В об'єднаній групі спостерігалось значне загальне зниження рівня ГАМК у плазмі крові, яке було значно суттєвішим після прийому діазепаму, порівняно з результатами після вживання плацебо, але не було виявлено жодних групових відмінностей у реакції. Коли автори оцінювали окремо групу з 18 пацієнтів з панічним розладом, які отримували тривалу терапію алпразоломом, вони використовували ту ж саму процедуру інфузії діазепаму, що викликало зниження рівня ГАМК у плазмі крові, подібне до того, що спостерігалось у нелікованих пацієнтів з панічним розладом.

Деякі вчені вимірювали концентрацію ГАМК у плазмі крові до і після нападів панічних атак, викликаних введенням лактату, у 9 здорових людей. Було виявлено, що рівень ГАМК у плазмі значно знижувався під час ін'єкції лактату натрію, проте не під час введення декстрози; на даному етапі немає чіткого пояснення цього феномена, але це аргументує ефективність інтенсивного фізичного навантаження для лікування гострої тривоги. Лактат, який утворюється після вираженого фізичного навантаження, має такий же вплив на рівень ГАМК, як бензодіазепіни і габапентин [3, 6].

У пацієнтів з тривогою, які отримували алпразолом або імипрамін та не мали чіткої відповіді на ці препарати, відповідно не спостерігалось і зниження концентрації ГАМК у спинномозковій рідині. Крім того, встановлено негативну кореляцію між вихідним рівнем гамма-аміномасляної кислоти спинномозкової рідини та показниками психопатології після лікування (показники тривожності, депресії та частоти панічних атак) [6].

Власний досвід

У своїй практиці, в нетяжких випадках, в якості альтернативи класичним антидепресантам та анксиолітикам використовували комплексний препарат **Гаммавітал**, що містить **ГАМК** – 300 мг/капс., **магнію дигліцинат** – 300 мг/капс., **вітамін B6** – 10 мг/капс., **екстракт шафрану** – 40 мг/капс., та **5-гідрокситриптофан** – 50 мг/капс. «Родзинкою» **Гаммавіталу** є одночасна наявність у його складі компонентів з прямою антидепресивною і тимостабілізуючою дією (**шафран**, **5-HTP**), анксиолітичним впливом (**ГАМК**, **гліцин**), та речовин, що мають адаптогенні ефекти по відношенню до ЦНС (**магній у формі дигліцинату**, **вітамін B6**).

Розглянемо коротко фармакодинамічні властивості компонентів **Гаммавіталу** з позицій терапії тривожно-депресивних розладів. **Магнію дигліцинат** у кишечнику розпадається на іонізований **магній Mg²⁺** та **гліцин**. Іони **Mg²⁺** у ЦНС здатні посилювати процеси гальмування шляхом непрямої модулювальної мембранотропної дії. Так, **магній** блокує іонні канали збудливих NMDA-рецепторів та перешкоджає надлишковому току **Ca²⁺** до нервових клітин, тим самим зупиняючи їхнє неконтрольоване збудження та каскад реакцій апоптозу. Тому при тривожних розладах **Mg²⁺** частково заміщує дефіцит **ГАМК**-ергічної медіації та протидіє глутаматергічній гіперзбудливості. **Гліцин** здатен знижувати активне вивільнення з нейронів збуджувальних амінокислот глутамату та аспартату, стимулює продукцію **ГАМК**. **Вітамін B6** (піридоксин) підвищує біодоступність та лікувальні ефекти **магнію** в препараті, бере участь у біосинтезі **ГАМК**.

Активними компонентами **шафрану** є кроцин та сафранал. Кроцин у ЦНС є природним інгібітором зворотного захоплення моноамінів, в т.ч. серотоніну, що є головним ефектором серотонінергічної стрес-лімітуючої системи. Сафранал функціонує як агоніст рецепторів **ГАМК**, чинить седативний та стрес-протекторний вплив, що в цілому робить шафран корисним у лікуванні стрес-індукованої тривоги. **5-гідрокситриптофан** є метаболічним попередником як серотоніну, так і мелатоніну. Поєднання впливу на початкові (біосинтез) і подальший (зворотне захоплення) етапи реалізації фізіологічних ефектів серотоніну є унікальною властивістю **Гаммавіталу**. Завдяки збільшенню синтезу мелатоніну **Гаммавітал** поліпшує засинання та нічний сон, нормалізує циркадні ритми, усуває надмірну симпатичну активність («симпатичний овердрайв») [11].

Нами було проведено спостереження за 33 пацієнтами, які протягом 2 місяців приймали препарат **Гаммавітал** з приводу тривожного синдрому будь-якого генезу. Вік пацієнтів складав від 17 до 78 років, до дослідження було включено 21 жінку (64 %) та 12 чоловіків (36 %), що мали початковий рівень тривоги 12 балів та більше за опитувальником HADS та ніколи раніше не вживали жодних психотропних лікарських засобів. У дебюті лікування середній бал тривожності у групі складав 14,3, що вказувало на клінічну тривогу у пацієнтів. **Гаммавітал** призначали по 1 капсулі двічі на добу в режимі монотерапії, причиною вибору саме **Гаммавіталу** було насторожене ставлення пацієнтів до конвенційних хімічних антидепресантів та свідомий підхід лікаря до відмови від бензодіазепінів у зв'язку з ризиком медикаментозної залежності. Після 60 днів терапії середній бал у групі за показником тривоги за HADS достовірно знизився та склав 9,3 ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний результат лікування у вигляді

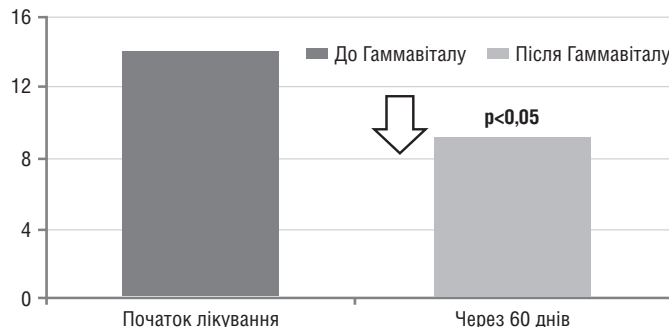


Рис. 1. Динаміка середнього рівня тривожності за шкалою HADS на тлі терапії **Гаммавіталом**

зменшення тривоги до субклінічного рівня (рис. 1). Жоден з пацієнтів не повідомив про небажані побічні ефекти препарату.

Наше спостереження ще раз підтверджує, що використання **ГАМК**-вмісних препаратів, зокрема **Гаммавіталу**, є ефективним засобом фармакотерапії тривожного синдрому та дає можливість уникнути цілого ряду побічних симптомів та залежності, які виникають при тривалому лікуванні бензодіазепінами. Особливу увагу звернули на себе 9 пацієнтів (з них 5 жінок та 4 чоловіки), які мали тривожний синдром і для його зменшення використовували алкоголь: в кінці двох місяців терапії **Гаммавіталом** у них практично зникла потреба вживати спиртні напої з анксиолітичною метою. Всі ці 9 пацієнтів знаходилися у супроводі родичів, які підтвердили їхню відмову від алкоголю. При цьому небезпечної взаємодії між етанолом та **Гаммавіталом** не виявлено.

Взаємозв'язок між **ГАМК**, тривожно-депресивними розладами та алкоголем має важливе клінічне значення. Хоча **ГАМК**-ергічна дисфункція є ключовим фактором у виникненні цих нозологій, вживання етанолу як механізм пристосування може закріпити «вадове коло» загострення симптомів та алкогольної залежності. Наприклад, пацієнти з тривожними або депресивними розладами схильні використовувати спиртні напої через їхній негайний анксиолітичний ефект, а потім відчувати подальше погіршення симптоматики, оскільки розвивається толерантність і порушується регуляція **ГАМК**-ергічних систем [2, 6].

З нейробіологічного погляду, хронічне вживання алкоголю призводить до стану **ГАМК**-ергічної гіпофункції, що характеризується зниженням чутливості рецепторів і порушенням гальмівної нейротрансмісії. З урахуванням спорідненості біосинтезу **ГАМК** та глутамату, ця гіпофункція супроводжується компенсаторним підвищенням глутаматергічної активності, що ще більше дестабілізує нейронні ланцюги, відповідальні за емоційну регуляцію [4, 5]. Цей дисбаланс особливо помітний у мигдалині та префронтальній корі, тому дефіцит **ГАМК** і глутаматергічна гіперактивність сприяють персистенції тривожних і депресивних симптомів [7, 9].

Стратегії лікування тривожно-депресивних розладів повинні враховувати як базову **ГАМК**-ергічну дисфункцію, так і фактор алкоголізації. Фармакологічні засоби, такі як селективні регулятори **ГАМК_A**-рецепторів (наприклад, бензодіазепіни) та агоністи **ГАМК_B**-рецепторів (наприклад, баклофен), є перспективними, але потребують ретельного спостереження за пацієнтом, щоб уникнути розвитку залежності та побічних ефектів [7, 9]. Нефармакологічні втручання, включаючи когнітивно-поведінкову терапію та практики,

засновані на самоконтролі, можуть допомогти впоратися з симптомами, не піддаючись залежності від алкоголю [3]. Крім того, ініціативи громадського здоров'я, спрямовані на зменшення зловживання етанолом та підвищення обізнаності про його вплив на психічне здоров'я, мають важливе значення для того, щоб розірвати замкнуте коло тривоги, депресії та алкогольної залежності [1, 10].

Висновок

ГАМК (γ -аміномасляна кислота) є основним гальмівним нейромедіатором центральної нервової системи, який відіграє ключову роль у підтриманні балансу між збудливими та гальмівними процесами в мозку. Порушення ГАМК-ергічної функції асоціюються з розвитком тривожних та депресивних розладів. Зокрема, зниження рівня ГАМК може призводити до дисбалансу нейромедіаторних систем, що сприяє виникненню та персистенції симптомів тривоги та депресії.

Алкоголь, як депресант ЦНС, тимчасово підсилює активність ГАМК-ергічної системи, що може викликати відчуття розслаблення та редукцію тривожності. Однак при регулярному використанні спиртних напоїв відбувається адаптація нейронів до перманентно підвищеного гальмівного впливу, що призводить до зниження чутливості ГАМК-рецепторів. Крім того, хронічне зловживання алкоголем може призвести до структурних змін у мозку, зокрема в лімбічній системі, яка відповідає за емоційне реагування. Ці зміни можуть погіршувати когнітивні функції, такі як пам'ять, увага та здатність приймати рішення, що додатково ускладнює перебіг тривожно-депресивних розладів (ТДР).

Лікування ТДР у пацієнтів, що зловживають алкоголем, вимагає комплексного підходу. Фармакологічна терапія включає застосування антидепресантів та анксиолітиків, однак слід враховувати можливі взаємодії цих препаратів з етанолом, які можуть посилювати побічні ефекти, знижувати ефективність лікування та комплаєнтність. Нефармакологічні втручання, такі як когнітивно-поведінкова терапія, психоосвіта та підтримка з боку сім'ї та спільноти, є невід'ємною частиною терапевтичного успіху.

У нетяжких випадках, особливо на тлі регулярної алкоголізації, для лікування ТДР доцільно використовувати альтернативні комплексні препарати, що модулюють активність ГАМК- та глутаматергічної систем. Зокрема, **Гаммавітал**, що продемонстрував високий профіль фармакологічної безпеки та хорошу ефективність не тільки при тривожно-депресивних станах, а й при стрес-індукованій психопато-

логії, порушеннях поведінки (в т.ч. харчової), вегетативній дисфункції, проблемах засинання та нічного сну. **Гаммавітал** можна використувати як у режимі монотерапії, так і в поєднанні з класичними анксиолітиками та/або антидепресантами з метою зменшення їхніх несприятливих побічних ефектів, уникнення високих доз та синдрому відміни (тобто з метою «прикриття»). Фармакопрофілактика тривожно-депресивних розладів **Гаммавіталом** вбачається корисною при наявності відповідних епізодів у анамнезі, порушеннях циркадного ритму (в т.ч. при зміні часового поясу), тривалих та/або інтенсивних психоемоційних навантаженнях, перед передбачуваною психотравмуючою подією.

Розуміння складних взаємодій між ГАМК, тривожними та депресивними розладами, та впливом етанолу, дозволяє фахівцям розробляти більш ефективні стратегії лікування. Це сприяє досягненню стійкого психічного здоров'я та покращенню якості життя пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Alcohol and anxiety: Understanding the connection / Materials from website «Drinkaware», 2023.
2. Okey B. What are the effects of alcohol on GABA? / Materials from the «Ardur Recovery Center» website, 2023.
3. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential / H. Möhler // Neuropharmacology. – 2012. – No. 62 (1). – P. 42–53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040
4. Cutler A. J. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder / A. J. Cutler, G.W. Mattingly, V. Maletic // Transl Psychiatry. – 2023. – No. 13. – P. 228. DOI: 10.1038/s41398-023-02514-2
5. Liang J. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABAA receptors / J. Liang, R. Olsen // Acta Pharmacol Sin. – 2014. – No. 35. – P. 981–993. DOI: 10.1038/aps.2014.50
6. Ludiard R. B. The role of GABA in anxiety disorders / R. Ludiard // Clin Psychiatry. – 2003. – No. 64 (3). – P. 21–25.
7. Reduced Anxiety and Depression-Like Behaviors in Mice Lacking GABA Transporter Subtype 1 / G. X. Liu, G. Q. Cai, Y. Q. Cai [et al.] // Neuropsychopharmacol. – 2007. – No. 32. – P. 1531–1539. DOI: 10.1038/sj.npp.1301281
8. Mosel S. Alcohol and Anxiety: Does Alcohol Cause Anxiety and Panic Attacks? Materials from «American Addiction Centers», 2023.
9. Involvement of the GABAergic system in PTSD and its therapeutic significance / J. Huang, F. Xu, L. Yang [et al.] // Front. Mol. Neurosci. – 2023. – No. 16. – P. 1052288. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1052288
10. Does Alcohol Effect Anxiety and Depression? / Materials from websites «Promises Behavioral Health», 2021.
11. Бурчинський С. Г. Хронічний стрес та легкі депресивні розлади в практиці сімейного лікаря: нові можливості комбінованих фармакологічних засобів / С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко // Ліки України. – 2024. – № 8 (284). – С. 5–9.

Summary

The role of GABA in the pathogenesis of anxiety-depressive disorders, does alcohol affect these mechanisms and is there an alternative to classical treatment?

M. M. Oros¹, M. A. Kalinichenko²

¹Uzhgorod National University of Health Sciences, Uzhgorod, Ukraine

²Left-Bank Primary Health Care Center No. 1, Zaporizhzhia, Ukraine

Anxiety and depressive disorders are among the most common mental health disorders in the world, significantly affecting quality of life and general well-being. The neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) plays an important role in regulating neural excitability and maintaining emotional balance, making it key to understanding the pathophysiology of these conditions. In addition, alcohol, which is widely consumed by patients with these disorders, has been shown to interact with GABAergic systems, complicating the causal relationship between GABA dysregulation, anxiety, and depression. This article describes the role of GABA in the development and treatment of anxiety and depressive disorders, and reviews how alcohol affects these mechanisms based on recent research and clinical observations.

Key words: gamma-aminobutyric acid, anxiety-depressive disorder, depression, anxiety, alcohol, **Gammavital**

Стаття надійшла в редакцію: 05.05.2025

Стаття пройшла рецензування: 12.05.2025

Стаття прийнята до друку: 19.05.2025

Received: 05.05.2025

Reviewed: 12.05.2025

Published: 19.05.2025