УДК 612.822.1: 616.89- 008.441.13

# НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОПИАТНОЙ НАРКОМАНИИ

## (обзор литературы)

*В.В. Лелевич, М.Н. Курбат, С.В. Лелевич*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*На основе обширного анализа литературы охарактеризованы основные нейромедиаторные нарушения при потреблении опиатов. Показана роль опиоидных рецепторов в формировании патохимических изменений в ЦНС при опиатной наркомании. Представлены данные о влиянии однократного и хронического введения морфина на функционирование различных нейромедиаторных систем головного мозга.*

***Ключевые слова:*** *морфин, опиаты, наркомания, рецепторы, нейромедиаторы.*

*Numerous data available in the literature is summarized to assess main disturbances of neurotransmitters in opiate addiction. The role of central opiate receptors in pathogenesis of addiction has shown. This review describes changes of the brain under condition of acute and chronic morphine intoxication.*

***Key words:*** *morphine, opiates, drug addition, receptors, neurotransmitters.*

На современном этапе развития наркологии патогенез наркотической интоксикации представляется сложным, поликомпонентным комплексом, имеющим центральный генез [16, 21]. Под влиянием потребляемых опиатов в организме происходят нарушения метаболизма, которые начинают выступать в качестве причины, инициирующей потребление наркотических веществ. Возникает непреодолимое влечение к приему опиатов. Сформировавшаяся функциональная система по своей природе становится патологической, разрушающей в первую очередь головной мозг и психику [6, 11, 14]. Причем в различных структурах мозга эти нарушения носят разносторонний, зачастую противоположный характер и недостаточно раскрыты. Фундаментальные исследования многих лабораторий свидетельствуют о существенном воздействии опиатов на нейромедиаторные системы головного мозга [8, 25]. Это касается практически всех изученных к настоящему времени нейротрасмиттеров: опиоидов, дофамина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и других. Считается, что аддиктивный потенциал наркотических средств реализуется не только на уровне синаптической передачи, но включает также изменения систем вторичных мессенджеров и даже генома [2, 7, 19].

Длительное и частое поступление в организм морфина приводит к возникновению целого спектра изменений, которые обусловливают формирование патологического влечения, направленного на поиск и потребление этого наркотика [10]. Формирование влечения к наркотику проходит через ряд стадий. На первой из них он потребляется, как правило, для получения приятных ощущений (эйфории), связанных с непосредственным влиянием наркотических веществ на специфические рецепторные образования мозга [14]. Однако уже на этой стадии появляется несвойственная организму в нормальных условиях патологическая психическая зависимость, на основе которой строится поведение, направленное на поиск и потребление наркотика. Установлено, что всем рецепторным образованиям, в том числе и опиатным, в той или иной степени присуще свойство адаптации [3, 5]. В случае повторяющегося потребления морфина для получения положительного подкрепления (эйфории) необходимо все большее количество наркотика. По-видимому, постоянное наличие в крови морфина и его метаболитов, ярко окрашенное положительное эмоциональное состояние, возникающее при взаимодействии морфина с рецепторами, приводит к тому, что определенный уровень наркотика в крови становится метаболической константой. Любое изменение данной константы приводит к активации соответствующих рецепторов и, как следствие – возникновение специфической консолидации элементов ЦНС, на основе которой формируется непреодолимое влечение к дополнительному приему морфина для восстановления уровня константы (стадия физической зависимости) [4, 39]. При этом у организма есть только два пути регуляции уровня наркотика: снижение за счет постоянно происходящей его инактивации и увеличение за счет поступления его извне. Поступление опиатов извне доступно, в то время как механизмы эндогенной инактивации ограничены. Постоянное увеличение дозы вводимого морфина вызывает, по-видимому, постепенную перестройку функциональной системы, выражающуюся в том, что метаболически необходимым результатом становится все более высокий уровень морфина в крови, а для его

поддержания нужны большие дозы наркотика, т.е. создается порочный круг [6]. Все это дает основание полагать, что при приеме морфина в организме формируется специфическая функциональная система, результатом деятельности которой является получение положительного эмоционального подкрепления.

Опиоиды (эндорфины, энкефалины и динорфины) относятся к числу пептидных нейротрансмиттеров. Важным элементом опиоидной нейромедиаторной системы являются соответствующие рецепторы. Первоначальное обозначение классов опиоидных рецепторов – μ, κ и δ – в основном определялось названием определенного лиганда [17]. Так μ-рецепторы обозначены в соответствии с высоким сродством к агонисту морфину, κ-рецепторы чувствительны к кетоциклазоцину. Подобные классификации не отражали сродства рецепторов к их эндогенным лигандам. Результат – наличие нескольких классификаций опиоидных рецепторов.

Опиоидные рецепторы относятся к семейству метаботропных, т.е. передача информации внутрь нейрона после связывания с агонистом осуществляется путем модуляции различных систем вторичных мессенджеров, в первую очередь, аденилатциклазной. Есть сведения о наличии мест связывания опиоидов в пределах кальциевых каналов, а также об их способности влиять на обмен калия и натрия [20]. Наиболее изученными путями передачи внутриклеточного сигнала с участием опиоидных рецепторов являются модуляция активности аденилатциклазы, фосфолипазы С, потенциалзависимых кальциевых и калиевых каналов. Все названные пути передачи информации предполагают участие G-белков [2].

Плотность опиоидных рецепторов 1 типа (δ-рецепторы) в головном мозге млекопитающих значительно ниже в сравнении с опиатными рецепторами других типов. Их преимущественная локализация – обонятельные луковицы, стриатум, неокортекс и прилежащее ядро. Данные рецепторы участвуют в регуляции многих физиологических процессов: болевой чувствительности, когнитивных функций, настроения, зрения, дыхания, двигательной активности. Доказано существование минимум двух подтипов δ-рецепторов: $\delta_1$ и $\delta_2$. Их эндогенные лиганды – это лей- и метэнкефалины, предшественниками которых является проэнкефалин А [23, 31].

Существует не менее трех подтипов рецепторов 2-го типа (κ-рецепторы): $\kappa_1$, $\kappa_2$ и $\kappa_3$. Наиболее изученными считаются $\kappa_1$-рецепторы [38]. Возможно, имеется лишь один сайт этих рецепторов, меняющий свою аффинность в зависимости от особенностей взаимодействия с G-белками. К агонистам относятся кетоциклазоцин, этилкетоциклазоцин. Среди антагонистов данных рецепторов наибольшее сродство проявляет норбиналторфимин. Эти рецепторы вовлечены в регуляцию нейроэндокринной секреции, диуреза, ноцицепции, потребления пищи. Они обнаружены также на иммунокомпетентных клетках [33].

μ-Опиоидные рецепторы (рецепторы 3-го типа) наиболее изученный тип [32]. Эндорфины, эндогенные агонисты μ-рецепторов, образуются путем протеолитической деградации предшественника пропиомеланокортина. В ткани мозга обнаружен также эндогенный морфин, являющийся частичным агонистом μ-рецепторов [35]. Кроме морфина, агонистами этих рецепторов являются фентанил, оментанил, а также пептиды DAMGO, DAGO, DAGOL. К антагонистам относят налоксон, налтрексон и другие. Плотность μ-рецепторов, в зависимости от структуры головного мозга, выглядит следующим образом: стриатум>неокортекс>таламус>прилежащее ядро>гиппокамп>миндалина. Менее богаты μ-рецепторами околоводопроводное серое вещество и ядра шва. Очень низка их плотность в гипоталамусе [19]. Большую группу составляют периферические m-рецепторы. Среди функций, регулируемых этими рецепторами, следует отметить ноцицепцию, дыхание, память, обучение, секрецию нейрогормонов и другие [27].

Как известно, одним из основных компонентов формирования пристрастия является активация церебральной системы вознаграждения (reward system) [8]. Центральное звено этой системы – дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки (ventral tegmental area) и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (nucleus accumbens) и в префронтальную кору [26]. В регуляции функциональной активности дофаминергической мезолимбической системы вознаграждения принимают участие опиоидные рецепторы всех трех типов. μ- и δ-опиоиды активируют дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки опосредованно – посредством блокирования тормозных ГАМК-интернейронов. При этом усиливается базальная секреция дофамина в nucleus accumbens, и активируется система вознаграждения. κ-рецепторы тормозят экзоцитоз дофамина в прилежащем ядре (пресинаптическое торможение). Подавление выброса дофамина в nucleus accumbens сопровождается развитием синдрома отмены (дисфория, тревожность и др.) [6, 40]. Активация дофаминергической мезолимбической системы награды связана с μ- и $\delta_1$-опиоидными рецепторами, а $\delta_2$-агогнисты могут инициировать эффекты вознаграждения и без участия дофаминовой нейротрансмиссии [22].

Традиционно в патогенезе опиатной наркомании важное место отводили изменениям опиоидных рецепторов (десенситизация, down-regulation) [18], дезинтеграции связей «опиоидные рецепторы-системы вторичных посредников», нарушению дофаминергических нейромедиаторных систем. В последние годы внимание исследователей привлекают и другие нейрохимические системы, нарушения которых могут стать важным элементом патогенеза опиатной наркомании. Например, есть сведения о вовлечении в механизмы толерантности к опиатам каскада «N-метил-D-аспартатные рецепторы – оксид азота» [29]. Участие N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA) и Глу в механизмах толерантности к опиатам доказывается способностью антагонистов названных рецепторов модулировать состояние толерантности. В этом плане проявляют активность и агенты, тропные к участку связывания Гли. Места рецепции Гли в пределах NMDA-рецепторов играют важную роль в регуляции указанных нервных окончаний. Модуляция нейрональной активности посредством рецепторов N-метил-D-аспартата предполагает участие протеинкиназы С, оксида азота и системы циклического гуанозинмонофосфата [24]. Есть данные о способности ингибиторов NO-синтазы и гуанилатциклазы влиять на толерантность к опиатам [9]. Одной из структур головного мозга, вовлеченных в развитие толерантности и физической зависимости, считается голубое пятно (locus coeruleus). Предполагается, что в нем в период формирования абстинентного синдрома, активация NMDA нейромедиаторных систем происходит за счет усиления экзоцитоза Глу, а этот процесс, в свою очередь, медиируется к-опиоидными рецепторами. Менее определенно можно говорить о роли NMDA-рецепторов в модуляции систем вознаграждения при опиатной наркомании. Так, в nucleus accumbens эта система вовлечена в регуляцию поведения самовведения кокаина, но не героина [30]. Важным элементом патогенеза опиатной наркомании в последние годы рассматривают так называемую антиопиоидную систему, включающую неопиоидные пептиды FF, орфанин (ноциоцептин) и Tyr-W-MIF-1. Но о практическом применении агентов, модулирующих эти системы, говорить, по-видимому, преждевременно [13, 24].

Многочисленные работы посвящены изучению влияния однократного и повторяющегося введения морфина на уровень различных медиаторов в мозге [37]. Среди них наибольшее внимание привлекают моноамины. Обнаружено, что уровень норадреналина в мозге, его обмен и высвобождение из синаптосом увеличиваются после однократного введения морфина. Хроническое введение морфина обуславливает снижение как обмена норадреналина, так и активности в мозге моноаминооксидазы. Однократные инъекции морфина приводят к снижению уровня дофамина в среднем мозге, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий на фоне повышенного обмена его и увеличенного синтеза в некоторых подкорковых структурах, а также усиленного высвобождения при активации $D_1$ рецепторов [34]. Изменений содержания серотонина в мозге при однократном введении морфина не обнаружено, выявлено только незначительное увеличение его за счет усиления обмена медиатора [36]. Установлено, что при однократном введении морфина большинство нейронов ретикулярной формации перестают реагировать на микроионофоретические аппликации серотонина. Хроническое потребление морфина приводит к снижению содержания серотонина в различных структурах мозга, в основном за счет подавления метаболизма медиатора. Помимо этого, блокаторы серотонинергичесих рецепторов ослабляют подкрепляющие свойства морфина [12]. Однократное введение морфина вызывает снижение высвобождения ацетилхолина из синаптических терминалей и блокирует его действие на нейроны-мишени. Перечисленные эффекты постепенно исчезают по мере повторения инъекций морфина [15]. Показано, что воздействие морфина снижает высвобождение из синаптосом ГАМК. При этом ее уровень возрастает в спинном мозге, таламусе, гипоталамусе, околоводопроводном сером веществе, бледном шаре, гиппокампе, переднем мозге и снижается в стволе мозга, ядрах шва, ретикулярной формации, мозжечке и коре больших полушарий [1]. Несмотря на многообразие форм влияния морфина на медиаторные механизмы мозга, можно полагать, что эти изменения не являются первопричиной формирования опиатной зависимости. Несомненно, измененный обмен медиаторов, наблюдающийся при хроническом введении опиатов, служит основой работы функциональной системы потребления морфина. Однако этим не исчерпываются нейрохимические механизмы морфиновой зависимости [28].

Таким образом, нейрохимические исследования, посвященные изучению патогенеза опиатной наркомании, являются динамически развивающимся направлением современной медицины. Накапливаемые научные факты расширяют представления о механизмах формирования пристрастия, толерантности и абстинентного синдрома при потреблении наркотиков. Это позволяет с определенным оптимизмом смотреть на перспективы разработки

дифференцированных схем метаболической коррекции, лечения и реабилитации больных наркоманией.

### *Литература*


1. Беляев, Ю.В. Фармакологические аспекты обезболивания / Ю.В. Беляев – Л.:Медицина.– 1983. – С. 64.
2. Головко А.И., Коноплин Д.А., Некрасов Ю.А. и др. Нейрохимия опиатной наркомании // Нейрохимия.– 2000.– Т. 17. – №1.– С. 3-12.
3. Закусов, В.В. Фармакология центральных синапсов / В.В. Закусов – М.: Медицина, 1973.– С. 272.
4. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В. Современное состояние проблемы наркоманий в России // Журнал неврологии и психиатрии.– 1997.– № 9.– С. 4-10.
5. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Смагин Г.Н. Опиоидные рецепторы. Состояние проблемы и перспективы // Экпер. и клин. фармакология.– 2002.– Т. 65.– №2.– С.70-75.
6. Мещеряков А.Ф., Судаков С.К. Центральные механизмы формирования морфиновой зависимости // Вопросы наркологии.– 1991.– №2. – С. 33-39.
7. Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction // Harv. Rev. Psychiatry.– 2004.– Vol. 12.– №6. – P. 305-320.
8. Bailey K.P. The brain's rewarding system & addiction // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.– 2004.– Vol. 42.– №6. – P. 14-18.
9. Bhargava H.N. Attenuation of tolerance to, and physical dependence on, morphin in the rat by inhibition of nitric oxide synthase // Gen. Pharmacol.– 1995. – Vol. 26.– №5.– P. 1049-1053.
10. Bolanos, C.A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction // Neuromolecular. Med. – 2004.– Vol. 5.– №1.– P. 69-83.
11. Cami, J. Drug addiction // N. Engl. J.Med.– 2003.– Vol. 349.– №10.– P. 975-86.
12. Carboni E., Acquas E., Leone P. et al. 5HT3 receptor antagonists block morphine- and nicotine- but not amphetamine-induced reward / // Psychopharmacology (Berl). – 1989.– Vol. 97.– №2.– P. 175-178.
13. Darland, T. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more // Trends Neurosci.– 1998.– Vol. 21.– №5.– P. 215-221.
14. Dole, V.P. Biochemistry of addiction // Ann. Rev. biochem.– 1970.– Vol. 39.– P . 821-840.
15. Domino, E.F. Opiate interactions with cholinergic neurons // Adv. Biochem. Psychopharmacol.– 1979.– №20.– P. 339-355.
16. Ernst M., Kimes A.S., Jazbec S. Neuroimaging and mechanisms of drug abuse: interface of molecular imaging and molecular genetics // Neuroimaging Clin. N. Am. – 2003.– Vol. 13.– №4.– P. 833-849.
17. Fox A.W. Modern opioids: uses defined by chrono-pharmacology, not receptor selectivity // J. R. Soc. Med.– 1995.– Vol. 88.– №9.– P. 502-504.
18. Gianoulakis C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse // Curr. Top. Med. Chem.– 2004.– Vol. 4.– №1.– P. 39-50.
19. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 1998.– Vol. 76.– №3.– P. 252-258.
20. Jordan B.A., Cvejic S., Devi L.A. Opioids and their complicated receptor complexes // Neuropsychopharmacology.– 2000. – Vol. 23.– Suppl 4.– P. 5-18.
21. Koob G.F. Neuroscience of addiction // Neuron.– 1998.– №21.– P. 467-476.
22. Koob A.J., Roberts G., Schulteis et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward G.F. and dependence // Alcoholism: Clin. And Exp. Res.– 1998.– Vol. 21.– № 1.– P. 3-9.
23. Marinelli S., Connor M., Schnell S.A. et al. Delta-opioid receptor-mediated actions on rostral ventromedial medulla neurons // Neuroscience.– 2005.– Vol. 132.– №2.– P. 239-244.
24. McBride W.J. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies // Behav. Brain Res.– 1999.– Vol. 101.– №2.– P. 129-152.
25. Nestler E.J. Molecular mechanisms of drug addiction // Neuropharmacology. – 2004.– Vol. 47.– Suppl 1.– P. 24-32.
26. Nutt D.J. Addiction: brain mechanisms and their treatment implications // Lancet.– 1996.– Vol. 347.– № 8993.– P. 31-36.
27. Oswald L.M., Wand G.S. Opioids and alcoholism. // Physiol. Behav.– 2004.– Vol. 81.– №2.– P. 339-358.
28. Palmada M. Excitatory amino acid neurotransmission. Pathways for metabolism, storage and reuptake of glutamate in brain // Front. Biosci.– 1998.– Vol. 20.– №3.– P. 701-718.
29. Pasternak G.W. Perspectives on the N-methyl-D-aspartate/nitric oxide cascade and opioid tolerance // Neuropsychopharmacology.– 1995.– Vol. 13.– № 4.– P. 309-313.
30. Pulvirenti L. NMDA receptors in the nucleus accumbens modulate intravenous cocaine but not heroin self-administration in the rat // Brain Res.– 1992.– Vol. 594.– № 2.– P. 327-330.
31. Quock R.M., Burkey T.H., Varga E. et al. The delta-opioid receptor: molecular pharmacology, signal transduction, and the determination of drug efficacy // Pharmacol. Rev.– 1999.– Vol. 51.– №3.– P. 503-532.
32. Sadee W. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists, and therapeutic opportunities // Life Sci.– 2005.– Vol. 76.– №13.– P. 1427-1437.
33. Sharp B.M., Roy S., Bidlack J.M. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system // J. Neuroimmunol.– 1998.– Vol. 83.– № 1-2.– P. 45-56.
34. Shippenberg T.S. The neurobiology of opiate reinforcement // Crit. Rev. Neurobiol.– 1998.– №12.– P. 267-303.
35. Stefano G.B., Goumon Y., Casares F. et al. Endogenous morphine // Trends. Neurosci.– 2000.– Vol. 23.– №9.– P. 436-442.
36. Swift R.M. Drug therapy for alcohol dependence // N. Engl. J. Med.– 1999.– Vol. 340.– P. 1482-1490.
37. Tomkins D.M., Sellers E.M. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence // CMA j.– 2001.– Vol. 164.– №6.– P. 817-821.
38. Tsuji M., Takeda H., Matsumiya T. et al. A novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, blocks the development of physical dependence on morphine in mice // Life Sci.– 2000.– Vol. 66.– №25.– P. 353-358.
39. Vries T.J. Neuronal systems underlying opiate addiction // J. of Neuroscience.– 2002. – Vol. 22.– № 9.– P. 3321-3325.
40. Wenger T. Neuromorphological background of cannabis addiction // Brain Res. Bull. – 2003.– Vol. 61.– №2.– P. 125-128.


*Поступила 13.05.06*