

УДК 616.89 – 008.441.13

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ НАРКОМАНИЙ

В.В. Лелевич, С.В. Лелевич

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

На основе имеющихся литературных данных и собственных результатов представлен анализ различных экспериментальных моделей изучения наркоманий. Охарактеризованы концепция подкрепления, как методологическая основа моделирования наркоманий, нейрохимические и метаболические механизмы развития наркоманий.

Ключевые слова: наркомания, опиаты, морфин.

The number of experimental models of drug addiction based on literature and the obtained research data is presented. The "reinforcement" concept as methodological base of drug addiction modeling, neurochemical and metabolic mechanisms of the development of drug dependence are characterized.

Key words: drug addiction, opiates, morphine.

Рост распространения потребления наркотиков и зависимости от них является одной из острых медико-социальных проблем современного общества. На сегодняшний день наркомания представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения во многих странах.

Вполне очевидно, что наркомания является не только важной медико-социальной проблемой, но это еще и недостаточно изученный общебиологический феномен, затрагивающий процессы, лежащие в основе формирования поведенческих реакций и мотиваций [1].

Разносторонность возможных направлений исследования наркоманий определяет особую важность правильного методического подхода к проблеме, а также особую роль выдвигаемых гипотез и теоретических обобщений. Не отрицая общеизвестного положения, согласно которому результаты, полученные в модельных условиях, не отражают всех аспектов нарушений в целом организме, следует особо подчеркнуть, что именно моделирование сложных процессов в эксперименте является единственно возможным путем, позволяющим оценить значение отдельных биохимических структур и/или даже определенных биологически активных молекул в развитии заболевания [2]. Обобщая проводимые экспериментальные и клинические исследования в области наркологии, можно заключить, что цельность и системный характер научной разработки проблемы могут быть обеспечены при наличии методологии, базирующейся на эмпирически и теоретически адекватной концепции природы изучаемого феномена, его исходной модели или моделях. Спектр экспериментальных исследований, связанных с проблемой наркоманий, чрезвычайно широк. Это, в определенной степени, связано с изучением различных аспектов данного сложного, постепенно и стадийно развивающегося патологического процесса.

Концепция подкрепления как методологическая основа моделирования наркоманий

В качестве одной из методических основ изучения наркоманий используется концепция функционирования мозговых систем подкрепления по-

веденческих реакций, часто именуемая в литературе как концепция подкрепления. Концепция подкрепления во многом определила эволюцию методологии изучения наркоманий и представлений о механизмах их развития [1]. Важным фактором явилось то, что она помогла отойти от доминировавшего на первом этапе развития наркологии изучения зависимости от наркотиков по проявлениям синдрома абстиненции и сфокусировать внимание на важнейшем свойстве всех аддитивных веществ – формировать «поведение поиска наркотиков», способствовать развитию патологического влечения к наркотикам.

Терминологическими вариантами злоупотребления наркотиками являются «патологическое пристрастие» или «аддикция». В случае понятия «пристрастие» делается акцент на мотивационной характеристике поведения, тогда как термин «аддикция» (зависимость) несколько шире трактует взаимодействие вещества и организма, подчеркивая дискомфортное состояние, связанное с лишением этого средства [1, 9]. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия наркотических препаратов на органы и системы, поиск эффективных способов его предупреждения и коррекции, анализ многочисленных метаболических отклонений, патогномичных для определенного вида наркотиков, совершенствование методов определения веществ, вызывающих аддикцию, в биологических жидкостях и тканях. Однако учитывая общеизвестное мнение, что наркомания является формой психопатологии, следует подчеркнуть, что всестороннее исследование взаимодействия «мозг-наркотик» может в значительной степени прояснить патогенез этого заболевания, наметить пути его профилактики и лечения. Важным этапом в разработке объективных методов изучения поведения, направленного на получение наркотиков, явилась демонстрация способности экспериментальных животных производить повторное нажатие на педаль для самовведения наркотика через предварительно имплантированный катетер. При этом животные не получали какой-либо другой «награды» за инструментальную реакцию. Именно это обстоятельство позволяет рассматри-

вать поведение субъекта, зависимость от наркотика, в рамках модели инструментального поведения, в котором аддиктивному веществу придана роль подкрепляющего фактора.

Как представляются возможности и перспективы данной модели в экспериментальной и клинической наркологии? Очевидно, что основным ее достоинством является акцентирование внимания на стержневом признаке наркоманий – патологическому влечению к психоактивному веществу (ПАВ). Поэтому поиск на основе вышеизложенных методов в условиях эксперимента и клиники медикаментозных и немедикаментозных факторов, изменяющих подкрепляющие эффекты наркотиков и воздействующих на мотивационные процессы, можно рассматривать как важное прикладное направление исследований [14]. Более широкое толкование данной модели предполагает также возможность применения с терапевтической и профилактической целями альтернативных форм подкрепления в рамках психо-, социо-, семейной терапии с целью формирования у индивидуума новых мотивационных установок [2, 4].

Метаболические механизмы развития наркоманий

Безусловно, поведенческие модели не могут прямо оценить молекулярно-биологические и нейрохимические основы формирования патологического влечения к наркотикам. Поэтому еще одним важным направлением в экспериментальной наркологии является изучение метаболических, нейрохимических и патохимических, в более широком понимании, эффектов наркотиков при различных вариантах их поступления и действия [3, 12]. Проблема причинности при изучении формирования и развития наркоманий занимает центральное место. Имеющийся на настоящее время обширный экспериментальный материал и клинические наблюдения позволяют заключить, что, наряду со средовыми факторами в процессе развития наркотической зависимости принимают участие и гетерогенные генетически детерминированные биологические компоненты [1, 2, 9]. Интегрально все эти факторы определяют многочисленные варианты течения, прогноза и эффективности фармакотерапии наркоманий. Биологической основой неоднозначности ответов организма на наркотики является биохимический полиморфизм, который, определяя устойчивость популяции в целом, одновременно создает основу и для существования менее приспособленных особей. С этой точки зрения наркомании можно рассматривать как болезни предрасположения.

Несомненный интерес представляют сведения о специфических изменениях метаболизма при развитии наркоманий. Изменения биохимического статуса в самых разнообразных его проявлениях, при действии наркотиков определяют их центральные эффекты, характерные изменения на периферии и токсические проявления. На разных экспериментальных моделях с учетом многих переменных изучены нарушения отдельных биохимических

процессов при действии основных групп наркотических препаратов [3, 9]. Эти данные позволили воспроизвести реально развивающуюся картину изменения метаболического статуса клетки, отдельных структур и биохимических систем в условиях различных форм наркотизации. Знание механизма токсического действия наркотиков в отношении хотя бы одной существенной метаболической системы дает необходимый теоретический базис в поисках средств коррекции/лечения или предотвращения их негативного действия на биологическую систему (клетку, орган, организм).

Одним из направлений комплексных междисциплинарных исследований аддиктивных заболеваний, в том числе и наркоманий, является изучение закономерностей и особенностей нарушения гомеостатического равновесия, реактивности и адаптации на всех уровнях организации – от молекулярного и мембранно-клеточного до целостного организменного [3, 12]. Следует учитывать, что ПАВ – это ксенобиотики и высокоактивные соединения с физико-химической структурой, обуславливающей их выраженную липофильность и реакционноспособность в биологических средах, мембранах и субклеточных образованиях. Известно, что ПАВ способны изменять структурно-функциональное состояние биологических мембран, повышая их «текучесть», нарушая барьерные и транспортные функции [12].

Кроме того, изменяя редокс-состояние клетки, ПАВ грубо вмешиваются в обменные реакции, вызывая смещение концентрационного равновесия многих метаболических путей и пространственную дезорганизацию реакционных процессов, формируя состояние «метаболического хаоса или стресса» [13]. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют об изменении структурной и функциональной иерархии в различных системах организма при хронической интоксикации ПАВ и формировании нового, в отличие от нормального физиологического, наркоманического гомеостаза (НГ) [3]. Специфическая картина НГ зависит от целого ряда переменных: фармако-химических свойств ПАВ, различных структур мишеней, длительности употребления ПАВ, индивидуальных особенностей реактивности организма, сочетания нескольких факторов.

Нейрохимические механизмы опийной наркомании

Опийная наркомания является самой распространенной в структуре контингента наркоманов, вследствие чего изучением ее патогенетических механизмов занимается большое количество научных коллективов. В патогенезе опийной наркомании важную роль играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействия [5, 15].

Описанная выше феноменология НГ показывает, что поднятые вопросы заслуживают дальнейшего пристального изучения, так как представляются важными в решении ряда актуальных прикладных задач наркологии. Это касается практи-

чески всех изученных к настоящему времени нейротрансмиттеров: опиоидов, дофамина, норадреналина, серотонина, глутамата (ГЛУ), глицина (ГЛИ), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и других. Сдвиги в системах нейротрансмиттерной передачи имеют опосредованное отношение к формированию феномена пристрастия, абстинентного синдрома, толерантности. Считается, что аддиктивный потенциал наркотических средств реализуется не только на уровне синаптической передачи, но включает также изменения систем вторичных мессенджеров и даже генома. Нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем могут считаться начальным звеном патогенеза наркоманий.

Многочисленные работы посвящены изучению влияния однократного и повторяющегося введения морфина на уровень различных медиаторов в мозге [5, 9]. Среди них наибольшее внимание привлекают моноамины. Обнаружено, что уровень норадреналина в мозге, его обмен и высвобождение из синапсом увеличиваются после однократного введения морфина. Хроническое введение морфина обуславливает снижение как обмена норадреналина, так и активности в мозге моноаминоксидазы. 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 [17]. Несмотря на многообразие форм влияния морфина на медиаторные механизмы мозга, можно полагать, что эти изменения не являются первопричиной формирования опиатной зависимости. Они, вероятно, возникают вторично или параллельно и определяют, в основном, различные двигательные и чувствительные эффекты как остро введении морфина, так и синдрома его отмены. Несомненно, измененный обмен медиаторов, наблюдающийся при хроническом введении опиатов, служит основой работы функциональной системы потребления морфина. Однако этим не исчерпываются нейрохимические механизмы опиатной зависимости [16].

Свободные аминокислоты (АК) нервной ткани, формирующие так называемый аминокислотный пул, также являются объектом тщательного изучения. Это объясняется не только исключительной ролью АК как источников синтеза большого числа биологически важных соединений, таких, как белки, пептиды, некоторые липиды, ряд гормонов, биогенных аминов и др. Аминокислоты или их дериваты участвуют в синаптической передаче, в осуществлении межнейрональных связей в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. В этой связи несомненный интерес представляют сведения об особенностях структуры фонда свободных АК и их производных в различных отделах головного мозга при экспериментальной опиатной наркомании. Такие исследования были выполнены на кафедре биохимии и в лаборатории наркологии Гродненского медицинского университета. Показано, что характер изменения фонда

свободных АК в ЦНС зависит от функциональной региональности головного мозга, дозы и сроков введения морфина, а также длительности абстиненции.

Центральные механизмы формирования опиатной зависимости рассматривают и с другой, функциональной позиции, которая не противоречит, а скорее дополняет вышеприведенные исследования [10]. Прием опиатов формирует в организме специфическую функциональную систему, интегральным результатом деятельности которой является получение положительного эмоционального подкрепления. Наркотизация сопровождается нарушениями метаболизма, которые начинают выступать в качестве фактора, индуцирующего организацию функциональной системы потребления наркотических веществ. Возникает сильно выраженное, а часто и непреодолимое влечение к приему наркотика. Такая функциональная система по своей природе становится патологической, имеющей ярко выраженную мотивационную доминанту. В состоянии наркотической зависимости концентрация волевого усилия, направленного на добычу наркотика, достигает полярной степени, что, в конечном итоге, подавляет и подчиняет себе другие естественные мотивации. Показана роль мезолимбической дофаминергической системы в осуществлении подкрепляющих эффектов наркотиков, причем, этот механизм является общим для препаратов различных классов, хотя и не единственным. Дофаминовая гипотеза послужила отправной точкой для других исследований: от молекулярно-генетических до нейрофункциональных.

Метаболические нарушения при опиатной наркомании

До недавнего времени гораздо меньше внимания уделялось изучению действия морфина на «периферические» органы и ткани. Вместе с тем хорошо известно о многочисленных осложнениях и поражениях этих органов при действии морфина [9]. Повторное употребление наркотиков опиатной группы сопровождается патологическими изменениями в ткани печени. Другим распространенным последствием злоупотребления опиатами является поражение миокарда и мышечной ткани [11]. В большой массе метаболических эффектов морфина необходимо отметить изменения под его влиянием углеводного и энергетического обмена. Метаболизм глюкозы играет важную роль в функционировании печени и мышечной ткани на интегральной энергетической основе. Его функциональное состояние имеет важное значение в адаптационных возможностях данных тканей к токсическому действию наркотика. С учетом немногочисленности и разобщенности данных о влиянии морфина на метаболизм глюкозы нами, на кафедре биохимии Гродненского медицинского университета, были изучены особенности функционирования гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП) в печени и скелетной мускулатуре при моделировании опиатной наркомании.

Функционирование гликолиза при острой опиатной

новой интоксикации определяется дозой вводимого наркотика и имеет тканевую специфику – он активируется в печени при дозе 10 мг/кг, а в мышечной ткани – 40 мг/кг [6].

Активность ферментов ПФП при однократном назначении различных количеств морфина в печени повышается дифференцированно – при дозе 10 мг/кг увеличивается активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы, при введении 40 мг/кг – только первого фермента.

Хроническая морфиновая интоксикация сопровождается формированием признаков ингибирования метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре, проявляющимися через 7 и 21 сутки с их нормализацией через 14 дней назначения наркотика [7].

Снижение содержания инсулина, повышение уровня тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови при острой морфиновой интоксикации носят дозозависимый характер. Длительное введение морфина приводит к понижению концентрации данных гормонов через две и три недели интоксикации [6].

На фоне развития морфинового абстинентного синдрома в печени и скелетной мышце отмечаются признаки ингибирования гликолиза через одни сутки с повторным их проявлением в печени, через семь дней после прекращения введения морфина. К концу недельного срока абстиненции в мышечной ткани активизируется метаболизм глюкозы по ПФП [8]. При морфиновом абстинентном синдроме происходит снижение уровня инсулина в сыворотке крови в течение всего наблюдаемого периода. Содержание тироксина, трийодтиронина и тироксинсвязывающего глобулина, понижаясь в начальные сроки абстиненции, нормализуется через семь дней [8].

Токсическое поражение и функциональная недостаточность жизненно важных органов часто являются причиной снижения резистентности к агрессивным факторам внешней среды, преждевременного старения и смерти больных наркоманией. Попадая в организм в токсических дозах, наркотик оказывает влияние на большинство органов и тканей, так как в одних клетках он связывается со специфическими рецепторами, в других – превращается в более активные метаболиты, в третьих подвергается действию биологически активных соединений [12]. Таким образом, токсические эффекты наркотика могут реализовываться на уровне рецептора, опосредоваться продуктами его метаболизма или являться результатом его центрального действия [3, 9, 10]. В действительности картина соматических поражений на фоне наркотизации представляет собой сочетание всех возможных механизмов, их влияния на организм, а преобладание одного из них зависит от длительности приема наркотиков, особенностей их химической природы и метаболизма, способности клеток органов-мишеней к адаптации.

Таким образом, экспериментальное исследование наркоманий является динамично развивающейся областью современной медицинской и биологи-

ческой науки. Накапливающиеся научные факты расширяют представления о механизмах формирования наркотической мотивации, пристрастия, толерантности, абстиненции. Каковы возможности и перспективы данного направления в наркологии? Представляется, что главными его достоинствами являются, во-первых – доступность исследования тонких молекулярных механизмов многочисленных аспектов изучаемого феномена; во-вторых – поиск на основе различных методических подходов медикаментозных и немедикаментозных факторов, изменяющих подкрепляющие эффекты наркотиков и воздействующих на мотивационные процессы; в-третьих – разработка и апробация новых подходов и компонентов метаболической коррекции наркоманий; в-четвертых – скрининг перспективных фармакологических средств с предполагаемой специфической антинаркотической активностью в широком ее понимании. В заключение следует отметить, что успешное решение этих проблем возможно только при углубленном мультидисциплинарном подходе.

Литература

1. Звартау Э.Э. Методология изучения наркоманий / Э.Э.Звартау – М.: Медицина. – 1988. – С. 129.
2. Лелевич В.В. Экспериментальное изучение наркоманий – достижения и перспективы // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Сборник научных статей. – Гродно, 2004. – С. 81-86.
3. Лелевич В.В., Селевич М.И., Панченко Л.Ф. Метаболические нарушения при наркоманиях // Вопросы мед. химии. – 1999. – № 5. – С. 357-367.
4. Лелевич В.В., Лелевич С.В., Курбат М.Н. Метаболическая терапия при наркоманиях // Медицинские и социально-психологические проблемы алкогольной и наркотической зависимости: Материалы Российско-Белорусской конф. – Витебск, 2002. – С. 72-74.
5. Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Дорошенко Е.М. Состояние обмена ГАМК и содержание ее предшественников в головном мозге крыс при хронической морфиновой интоксикации и коррекции аминокислотами // Нейрохимия. – 2000. – № 3. – С. 202-206.
6. Лелевич С. В. Дозозависимые эффекты морфина гидрохлорида на функционирование гликолиза в печени крыс // Биомедицинская химия. – 2004. – № 3. – С. 273-276.
7. Лелевич С.В. Характеристика гликолиза в печени крыс в динамике хронической морфиновой интоксикации // Весці НАН Беларусі Сер. Мед. навук. – 2004. – № 2. – С. 59-61.
8. Лелевич С.В. Особенности метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при морфиновой интоксикации: Автореф. дис. канд. мед. наук: 03.00.04 / Бел. гос. мед. ун-в. – Минск, 2005. – 23с.
9. Майский А.Ч., Ведерникова Н.Н., Чистяков В.В. Биологические аспекты наркоманий / А.И.Майский, Н.Н.Ведерникова, В.В.Чистяков – М.: Медицина. – 1982. – С. 256.
10. Мещеряков А.Ф., Судаков С.К. Центральные механизмы формирования морфиновой зависимости // Вопросы наркологии. – 1991. – № 2. – С. 33-39.
11. Оленко Е.С., Скворцов Ю.И., Панченко Л.Ф. Особенности висцеропатий у больных опийной наркоманией // Вопросы наркологии. – 2001. – № 2. – С. 65-75.
12. Пирожков С. В., Панченко Л. Ф. Молекулярные механизмы цитотоксичности наркотических лекарств // Вопросы мед. химии. – 1991. – № 2. – С. 2-10.
13. Чернобровкина Т.В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии // Наркология – 2004. – № 3. – С. 59-68.
14. Gianoulakis C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse // Curr. Top. Med. Chem. – 2004. – № 1. – P. 39-50.
15. Nestler E.J. Molemlar mechanisms of drug addiction // Neuropharmacology. – 2004. – Suppl. 1. – P. 24-32.
16. Parmada M. Excitatory amino acid neurotransmission. Pathways for metabolism, storage and renptake of glutamate in brain // Front. Biosci. – 1998. – № 3. – P. 701-718.
17. Shippenberg T.S. The neurobiology of opiate reinforcement // Crit. Rev. Neurobiol. – 1998. – № 12. – P. 267-303.

Поступила 31.01.07