

С. В. ЛЕЛЕВИЧ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФИНОВОЙ НАРКОМАНИИ



ГРОДНО 2007

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

С.В. ЛЕЛЕВИЧ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФИНОВОЙ НАРКОМАНИИ

Монография

Гродно 2007

УДК
ББК

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ» (протокол № от июня 2007г.)

Рецензенты: зав. ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет, доктор медицинских наук В.М. Шейбак;

профессор кафедры биологической химии Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор В.К. Кухта.

Монография посвящена комплексному изучению функционального состояния основных путей метаболизма глюкозы – гликолиза и ПФП – в печени и скелетной мускулатуре крыс при острой, хронической морфиновой интоксикации, а также в динамике морфинового абстинентного синдрома. Рассматриваются современные методические и методологические подходы к изучению наркоманий, а также клинко-эпидемиологические особенности опийной наркомании.

Книга предназначена для научных сотрудников, врачей-наркологов, студентов, всех, кто работает в области биохимии, наркологии и психиатрии.

Рисунков – 2. Таблиц – 22. Библиография – 228.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ	9
Эпидемиология опиийной наркомании.....	11
Особенности висцеропатий у больных опиийной наркоманией.....	15
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ПАТОГЕНЕЗА НАРКОМАНИЙ	24
Модель внутримозгового самовведения.....	25
Методические аспекты внутривенного самовведения.....	26
Факторы, влияющие на внутривенное самовведение.....	28
Экспериментальная модель условнорефлекторного предпочтения места.....	29
Методические аспекты изучения условной реакции предпочтения места.....	30
Механизм условной реакции предпочтения места и ее значение для экспериментально-наркологических исследований.....	31
Наркотики и система награды.....	34
Методические аспекты применения модели фармакогенной эйфории в экспериментально-наркологических исследованиях.....	38
Изучение дискриминативных свойств аддиктивных веществ.....	39
Дискриминативные эффекты опиоидов.....	41
Методы оценки физической зависимости.....	42
Исследование действия наркотических средств у человека.....	45
Оценка физической зависимости у человека.....	45
Оценка субъективных и подкрепляющих эффектов наркотиков у человека.....	48
ГЛАВА 3. ПАТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	51

Механизмы цитотоксичности морфина в организме.....	51
Нейрохимические механизмы развития опийной наркомании.....	54
Метаболические нарушения при морфиновой интоксикации.....	61
Эффекты морфина на белковый и аминокислотный обмен.....	62
Нарушения липидного обмена при введении морфина.....	64
Влияние морфина на функционирование ГАМК- шунта.....	65

ГЛАВА 4. МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ..... 67

Дозозависимые эффекты однократного введения морфина на состояние гликолиза и ПФП в печени.....	67
Влияние острой морфиновой интоксикации на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре.....	73

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ГЛИКОЛИЗА И ПФП В ПЕЧЕНИ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ..... 77

Метаболизм глюкозы в печени при хронической морфиновой интоксикации.....	78
Эффекты хронической морфиновой интоксикации на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре.....	81

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ КРЫС И ЕГО ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ДИНАМИКЕ МОРФИНОВОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА..... 85

Особенности метаболизма глюкозы в печени при морфиновой абстиненции.....	86
Характеристика метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре при морфиновом абстинентном синдроме.....	91

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... 95

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ	- адренотропный гормон
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспаратаминотрансфераза
ГК	- гексокиназа
ГЛК	- глюкокиназа
Г-6-Ф	- глюкозо-6-фосфат
Г-6-ФДГ	- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
МАС	- морфиновый абстинентный синдром
НАД ⁺	- никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДН	- никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФН	- никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
НГ	- наркоманический гомеостаз
ПАВ	- психоактивные вещества
ПК	- пируваткиназа
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПФП	- пентозофосфатный путь
ТК	- транскетолаза
ТТГ	- тиреотропный гормон
ТСГ	- тироксинсвязывающий глобулин
6-ФГДГ	- 6-фосфоглюконатдегидрогеназа
ФФК	- фосфофруктокиназа

ВВЕДЕНИЕ

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. Ситуация, связанная с потреблением наркотиков в Республике Беларусь и странах СНГ, в последнее время значительно ухудшилась. Наркотизация населения принимает характер национального бедствия, а число больных наркоманией на постсоветском пространстве исчисляется уже сотнями тысяч. В Беларуси в последние годы отмечается непрерывный рост потребления «тяжелых» наркотиков и опия кустарного производства. Неблагоприятной тенденцией является факт вовлечения в число потребителей наркотиков таких социальных групп молодежи, как студенты и учащиеся. Динамика приведенных показателей позволяет специалистам оценивать ближайший прогноз развития наркотической ситуации как неблагоприятный. Несмотря на появление большого количества новых синтетических наркотических средств, препараты опия и его аналоги остаются наиболее распространенными наркотиками во всем мире.

Представления о патогенезе наркоманий претерпели определенную эволюцию в последнее время в связи с достижениями в области молекулярной биологии, биохимии, фармакологии. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия наркотических препаратов на отдельные органы и ткани, поиск эффективных способов их предупреждения и коррекции, анализ разнообразных метаболических отклонений, патогномоничных для определенного вида наркотиков. Опиатная наркомания является самой распространенной в структуре контингента наркоманов, поэтому изучению ее патогенетических механизмов в настоящее время уделяется много внимания. Важную роль в патогенезе опиатной наркомании играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействия. Они имеют непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов заболевания – мотивации, толерантности, абстинентного синдрома. Вместе с тем несомненный интерес представляют сведения о специфических изменениях метаболизма при действии опиатов. Нарушения биохимического гомеостаза в самых разнообразных его проявлениях при действии наркотика определяют его центральные эффекты, характерные изменения на периферии и токсические проявления.

Одним из важных направлений исследования наркоманий является изучение закономерностей и особенностей нарушения гомеостатического равновесия, процессов саногенеза, реактивности и адаптации на всех уровнях организации - от молекулярного и мембранно-клеточного до органного и целостного организменного. Показано, что опиаты способны изменять структурно-функциональное состояние биологических мембран, повышая их «текучесть», нарушая барьерные и транспортные функции. Кроме того, опиаты изменяют редокс-баланс клетки, грубо вмешиваются в обменные реакции, вызывают смещение концентрационного равновесия ряда метаболитов,

формируя, таким образом, состояние «метаболического хаоса», а по сути, метаболического стресса на клеточном и более высоких уровнях организации. В зависимости от конкретного метаболического фона и состояния организма, морфин может сам запускать начало патологических изменений, либо вызывать такие нарушения в системах неспецифической резистентности клетки, которые снижают эффективность защитных реакций на неблагоприятное воздействие различных факторов – инфекции, гипоксии, недостаточного питания и др. Все это служит молекулярным фундаментом для развития полиорганной патологии при морфиновой наркомании.

В массе метаболических эффектов морфина следует выделить изменения под его влиянием углеводного и энергетического обмена. Выявлено ингибирующее действие морфина на окислительное фосфорилирование, что приводит к снижению энергетического потенциала (Гегенава Г.П., Чистаков В.В., 1975). Это сопровождается уменьшением содержания адениннуклеотидов в мозге, печени и других тканях (Майский А.И., Ведерникова Н.Н., 1982). Однако в литературе практически отсутствуют сведения о метаболизме глюкозы при морфиновой интоксикации. С учетом особой энергетической значимости данного субстрата, состояние его метаболизма играет немаловажную роль в формировании патохимического состояния на фоне действия морфина и безусловно требует более подробного изучения.

ГЛАВА 1

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Как лекарственное и наркотическое вещество, опий известен со времен глубокой древности. Обнаружение семян и коробочек растения, из которого получается опий, при археологических раскопках вблизи Боденского озера в Северной Европе дало историкам основание считать, что эти плантации могут относиться к позднему Бронзовому веку. Древнейшие следы найдены на территории современной Швейцарии в свайных постройках. Изображение растения есть в шумерских таблицах, датируемых V веком до н. э. Первым эмпирическим знакомством человека с одурманивающими свойствами опия могло быть случайное вдыхание дыма при сжигании растения. С древнейших времен человечеству было известно наркотическое, успокаивающее и снотворное действие опия. В те годы, когда немедицинское использование опиума – опиофагия и опиокурение – уже считалось бичом стран Востока, опасность опиатов в Европе еще не была осознана. Случаи злоупотребления опийными препаратами были, конечно, и в странах Западной Европы, но возникавшие при этом расстройства причинно не связывались с действием опия, а расценивались как черты вырождения. На протяжении веков со времен Галена вплоть до конца XIX века опиум использовался как неспецифическое терапевтическое средство в виде препаратов при многих заболеваниях, в том числе и психических. В XVIII веке психиатры используют опиум «с удивительно хорошими результатами», однако именно в начале этого столетия появляются первые научные описания наркотической зависимости. В значении патологической зависимости слово «наркомания» вошло в употребление значительно позже, когда эта проблема в медицинском смысле переросла рамки «плохой привычки». В Европе конца XVIII – начала XX веков наблюдается вспышка интереса к употреблению опиума и гашиша творческой интеллигенцией.

В 1805г. Сертюрнер опубликовал статью об открытии «опиумной или меконовой кислоты» – алкалоида, названного им «морфием», и описал его свойства. Название было взято из греческой мифологии и подчеркивало снотворный эффект выделенного из опиума вещества. Современное название алкалоида – «морфин» – было предложено позже Гей-Люссаком. Выделение и очистка морфина открыли перспективу получения активных веществ в чистом виде из растительных и животных тканей. Их внедрение в медицинскую практику позволило сменить неспецифическую терапию на рациональную. Применение морфина для наркоза и появление морфинизма – наркомании, развивающейся в результате хронического злоупотребления морфином, относятся к более позднему периоду. Объективным толчком к росту морфинизма в XIX столетии историки считают Крымскую и Франко-Прусскую войны (1870-1871). Большое число ранений и операций, проведенных под морфиновым наркозом, способствовало популяризации морфина. С ним стали связывать большие надежды практические врачи. Заблуждение врачей состояло

в том, что морфин в отличие от опиума якобы не будет вызывать наркомании, поскольку бытовало мнение, что наркомания к опиуму «обусловлена свойством желудка». Рост числа морфиновых наркоманов во второй половине XIX века, статистически особенно выраженный среди женщин и распространенный в среде врачей, опроверг эти надежды. Становилось бесспорным, что морфин при частом использовании неизменно порождает наркоманию и дает тяжелую форму интоксикации, отличную от интоксикации опиумом.

Известно, что три события, произошедшие в XIX веке: выделение морфина, изобретение шприца для подкожных инъекций и синтез диацетилморфина (героина) в 1874 году – стали основой широкого применения опиатов для аналгезии, одновременно повысив возможность злоупотребления ими. Высокие концентрации морфина или героина в сыворотке крови при инъекции могли быть достигнуты быстрее, чем при курении или жевании.

Общественное отношение к применению опиатов изменилось в 1870-х гг., когда было выявлено, что «медицинское» использование опиатов действительно помогало при симптомах опиатной зависимости. Легальное немедицинское применение опиатов закончилось с выходом в свет Акта Харрисона в 1914 году, согласно которому требовалась регистрация производителей и распространителей наркотиков, обложение налогами торговцев наркотиками и запрещение к применению опиатов без рецепта врача. Несмотря на все эти условия, злоупотребление опиатами остается важной социальной проблемой.

В современной наркологии при изучении различных аспектов опийной наркомании используют следующие термины:

- **опиаты** – естественные алкалоиды опийного мака, которые содержатся в соке и других частях этого растения (морфин, кодеин и др.), вызывающие зависимость и оказывающие угнетающее действие на ЦНС;
- **опиоиды** – вещества, действующие на организм подобно опиатам, однако, в отличие от опиатов не содержащиеся в опийном маке. Опиоиды получают из опиатов как полусинтетические продукты (героин, этилморфин и др.) или создаются из веществ неопийной природы в результате полного химического синтеза (промедол, метадон и др.);
- **опий-сырец** (опион (греч.) – «млечный сок») – высушенный млечный сок, который вытекает из надрезов незрелых маковых головок – плодов растения *Papaver somniferum* (мак снотворный), представляющий собой липкую, смолоподобную, пластичную, горькую на вкус массу от коричневого до черного цвета с характерным лакричным запахом. По мере старения пластичность исчезает, масса становится твердой и хрупкой;
- **экстракционный опий** – вещество, извлекаемое различными растворителями из опия-сырца или соломы мака снотворного, содержащее опийные алкалоиды, в том числе наркотически активные морфин, кодеин и тебаин, представляющие собой жидкость коричневого цвета с запахом растворителя.

Активные ингредиенты мака получают при вскрытии семенной коробочки после того, как лепестки цветка опали. Белый латекс медленно

вытекает, становится коричневым и застывает. По весу 75% этой смолы биологически неактивны и состоят из различных растительных продуктов. Оставшийся материал представляет собой смесь 25 различных алкалоидов, в которых морфин присутствует в наибольшей концентрации. Начиная с 40-х гг. XX века было разработано несколько синтетических агонистов и антагонистов опиоидов (табл. 1). В 1975 году появилась абсолютно новая область молекулярной фармакологии – был идентифицирован первый эндогенный опиоид. Данные вещества получили название энкефалины. Они представляют собой пентапептиды, являющиеся агонистами опиатных рецепторов. В настоящее время идентифицировано около 18 эндогенных пептидов с опиатоподобной активностью.

Таблица 1. Основные представители наркотиков опиной группы

Сильные агонисты	Морфин Меперидин Метадон Фентанил Героин
Агонисты умеренного действия	Пропоксифен Кодеин
Частичные агонисты	Пентазоцин
Антагонисты	Налоксон Налтрексон

Наркотики опиной группы встречаются в виде:

- прозрачного раствора в ампулах (морфин);
- таблеток (кодеин);
- светлого серовато-коричневого порошка в виде мелких кристалликов с неприятным запахом (героин, метадон);
- мелко размолотых коричневатого-желтых сухих частей растений: листьев, стеблей и коробочек (маковая соломка);
- застывшего темно-коричневого сока маковых головок (опий-сырец), сформированного в лепешки 1-1,5см в поперечнике («ханка»)

Способами употребления наркотиков опиной группы являются: курение, глотание, вдыхание через нос или введение внутривенно. К сопутствующим предметам употребления героина относятся бумажные обертки, шприцы, иглы и обожженные ложки.

Эпидемиология опиной наркомании

Эпидемиология применения опиатов охватывает различные группы людей. Следующие данные освещают широту их использования:

- скрининговое исследование в 1992 году мекония у новорожденных показало, что только 25% матерей, меконий чьих детей дал положительную реакцию на опиаты, сами признались в применении опиатов;
- в 1993 году обследование работающих и застрахованных лиц в Нью-Йорке выявило, что примерно 1% от общего числа учтенного населения и 2% взрослых мужчин применяли опиаты внутривенно;
- при обследовании в 1986 году заключенных в тюрьмах Нью-Йорка 21% мужчин сообщили о применении героина. Из них 81% вводили наркотик внутривенно, а 3% были моложе 21 года;
- распространение случаев расстройств личности среди злоупотребляющих опиатами колеблется от 65 до 90%. Типичным является антисоциальное личностное расстройство.

С конца XIX века ввоз, производство, распространение и употребление наркотиков имеют сильные связи с криминальным поведением, но данные, подтверждающие, что интоксикация опиатами стимулирует индивидуума совершать преступления, отсутствуют. Вероятно, связь между злоупотреблением опиатами и преступлением начинает прослеживаться, когда остро встает вопрос о наличии денег на покупку наркотика.

В настоящее время распространение потребления наркотиков и заболеваемость наркоманиями остается актуальной проблемой для населения ряда стран Восточной Европы и СНГ (Дмитриева Т.Б., 2002; Кошкина Е.А., 2001; Иванец Н.Н. и др., 1997). Результаты эпидемиологических исследований по изучению заболеваемости и распространенности наркоманий, проведенных в России (Дмитриева Т.Б., 2002), указывают на ухудшение наркологической ситуации в этой стране до степени, граничащей с национальным бедствием. На конец 2004 года наркологическими учреждениями РФ зарегистрировано 342,7 тысяч больных наркоманией. Подавляющее большинство составляют больные с опийной зависимостью (88%), второе место занимают потребители гашиша (6,2%), третье – больные, употребляющие другие наркотики. Удельный вес больных с синдромом зависимости от психостимуляторов сравнительно невелик – 1,6%.

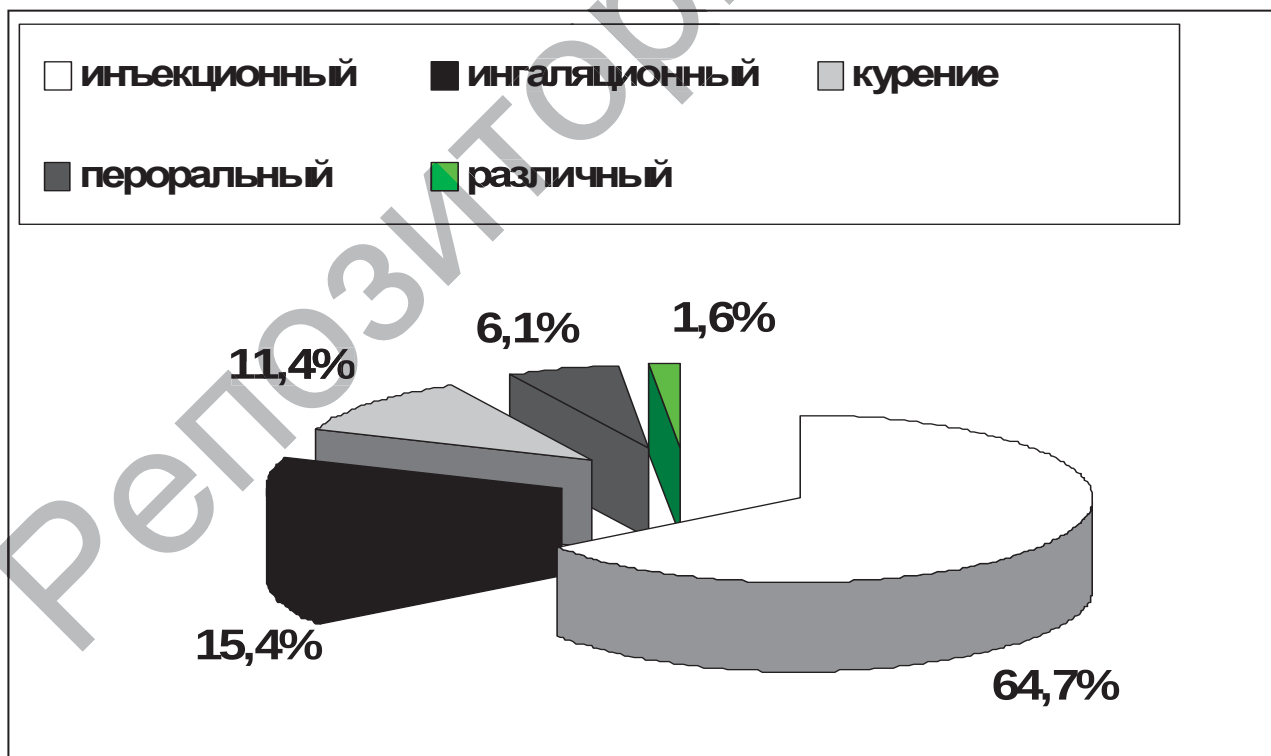
В Республике Беларусь изучением эпидемиологических аспектов опийной наркомании занимаются сотрудники лаборатории медико-биологических проблем наркологии ЦНИЛ Гродненского государственного медицинского университета (руководитель – профессор В.В. Лелевич). В лаборатории создан и постоянно пополняется республиканский компьютерный банк данных на потребителей психоактивных веществ (ПАВ), зарегистрированных наркологическими учреждениями Беларуси. На основании поступающей информации проводятся эпидемиологические исследования и составление ежегодных отчетов Правительства Республики Беларусь в Комитет по наркотикам и преступлениям ООН «Часть II. Злоупотребление наркотиками. Степень, разновидности и тенденции злоупотребления наркотиками». Помимо этого, проводятся социологические исследования среди учащейся молодежи на предмет выявления распространения потребления ПАВ и биомедицинские исследования влияния экспериментальной морфиновой интоксикации на

параметры аминокислотного и энергетического обменов в органах и тканях подопытных крыс.

На базе лаборатории в настоящее время создается Республиканский центр мониторинга за наркотиками и наркопотреблением в рамках программы БУМАД (Белорусско-украинско-молдавской программа по борьбе с незаконным оборотом и торговлей наркотиками).

В Республике Беларусь рост немедицинского потребления ПАВ и заболеваемости наркоманией наблюдается с начала 90-х годов XX века. За последние десять лет наркологической службой Министерства здравоохранения был зарегистрирован рост числа потребителей ПАВ в 4,8 раза, а проведенный прогноз наркологической ситуации до 2010 года указывает на дальнейший рост распространения наркоманий (Козловский А.В. и др., 2001). Исследования показали, что на начало 2006 года общее количество потребителей наркотических и токсикоманических средств на наркологическом учете МЗ РБ составляло 9872 человека, из которых 5177 или 52,4% была группа пациентов диспансерного учета (больные психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением ПАВ). Остальные состояли на профилактическом учете, для лиц с вредными последствиями употребления ПАВ.

Рис. 1. Структура контингента больных наркоманиями по способу употребления ПАВ в РБ на 01.01. 2006 года



Помимо этого, отмечены следующие тенденции развития наркологической ситуации: все большее «омоложение» наркопотребителей,

снижение возраста начала приобщения к ПАВ, переход на «тяжелые» наркотики, повышение их доступности и преобладание инъекционного способа введения препаратов. Увеличение употребления ПАВ подростками подтверждается результатами анонимных социологических опросов среди учащейся молодежи (Козловский А.В. и др., 2001; Веницкая А.Г. и др., 1998). Среди 9872 потребителей ПАВ, зарегистрированных на наркологическом учете на конец 2005 года, 6400 или 64,7% практиковали инъекционный способ их употребления (рис. 1). 97,5% из инъекционных потребителей наркотиков относились к диспансерному учету, остальные состояли на профилактическом учете. Остальные способы употребления наркотиков среди наркоманов на учете распределились следующим образом: 15,4% – ингаляционный, 11,4% – курение, 6,1% – пероральный и 1,6% – различный. За период 1995-2005гг. количество инъекционных потребителей увеличилось в 4 раза.

Одновременно, среди инъекционных наркоманов регистрируется все большее распространение парентеральных инфекций (ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С). Наибольшую часть от всего зарегистрированного контингента наркоманов в РБ составляют потребители наркотиков морфинового типа (63,9%). В подавляющем большинстве это лица, употребляющие опий кустарного приготовления (63,3%) и героин (11,2%).

При изучении динамики употребления «тяжелых наркотиков» обращает на себя внимание продолжающийся рост распространения потребления опия кустарного приготовления и героина, за счет которых и происходит увеличение контингента больных наркоманиями. Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о линейной зависимости роста потребления опия кустарного приготовления. Прогнозируется, что дальнейшее увеличение потребления данного препарата будет происходить также в линейной прогрессии, и количество состоящих на учете потребителей этого наркотика может достигнуть к 2010 году 8 тысяч человек (рис. 2).

Вместе с тем реальная картина распространения злоупотребления ПАВ, количество случаев заболевания наркоманиями могут быть значительно выше, поскольку, по оценкам специалистов, на каждого выявленного пациента может приходиться примерно 7 не выявленных (Кошкина Е.А., 2001). В связи с этим для оценки истинного состояния проблемы и планирования мероприятий по предотвращению распространения данной патологии представляется важным определение наиболее информативных эпидемиологических показателей, использование, которых поможет в адекватном отражении и прогнозировании наркологической ситуации в республике. Одними из основных направлений этой работы могут быть мониторинг заболеваемости и болезненности наркоманиями, проведение региональных социологических исследований среди молодежи с использованием стандартных методологических инструментов, составление прогноза наркологической ситуации в Республике Беларусь и ее регионах.

Рис. 2. Прогноз распространения потребления некоторых видов ПАВ в Беларуси до 2010 года



Особенности висцеропатий у больных опийной наркоманией

В структуре смертности больных наркоманией, использующих внутривенное введение наркотиков, преобладают фатальные исходы, последовавшие непосредственно за введением препарата, «на игле». Причины смерти неоднородны: воздействие токсических веществ, использованных при фальсификации наркотика, передозировка, случайная или намеренная (с целью суицида), а также травмы, полученные при несчастных случаях в состоянии одурманивания. Имеются сведения, что в 40% случаев смерти больных наркоманией причиной является поражение внутренних органов.

Данные о патогенезе поражений внутренних органов при опийной наркомании немногочисленны (табл. 2). Возможно, это объясняется тем, что в настоящее время не накоплено достаточно информации, позволяющей полностью обосновать концепцию патогенеза наркомании. Известно, в частности, что в патологический процесс вовлекаются все звенья нейрогуморальной системы. Так, острое отравление морфином и его аналогами вызывает хроматолиз, набухание и дезорганизацию цитоплазмы нейронов, а хроническая интоксикация приводит к липидной дистрофии, сморщиванию, распаду и расплавлению нервных клеток (Морозов Г. В., Боголепов Н. Н., 1984). При этом нарушается трансмембранная диффузия электролитов, в частности, ионов натрия, калия и кальция (Крылов Б. В., Дербенев А. В., 1999). Подобные изменения наблюдаются не только в телах нейронов, но и в пре- и постсинаптических образованиях. Нарушаются процессы межнейронной

передачи болевых стимулов на различных уровнях ЦНС: при этом страдают все ее отделы, но в первую очередь кора головного мозга, гипоталамус и лимбическая система (Пятницкая И. Н., 1994).

Механизм подобных изменений частично связывают с активацией свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), что вызывает нарушение проницаемости клеточных мембран, повреждение самих клеток и их органелл. Отмечается, что активность ПОЛ зависит не только от скорости генерации свободных радикалов, но и от эффективности системы антиоксидантной защиты, которая при наркомании угнетается (Панченко Л.Ф., Пирожков С. В., 1998).

Таблица 2. Последствия применения опиатов

Система	Острые эффекты	Хронические эффекты
ЦНС	• Аналгезия • Эйфория • Седативный эффект • Подавление кашлевого рефлекса	• Синдром зависимости • Нейропатия периферическая • Миелопатия • Снижение тактильной чувствительности • Нестабильность настроения
Дыхательная	• Угнетение дыхания	• Увеличение частоты респираторных заболеваний
ЖКТ	• Снижение перистальтики • Снижение желчной, панкреатической и кишечной секреции	• Запор • Нарушение функции печени • Тошнота и рвота
Почки	• Ингибирование рефлекса выделения мочи	• Наркотическая нефропатия

Гистологическое исследование мозга после смерти больных, злоупотребляющих опиатами, выявило интерстициальный и клеточный отек ствола мозга (93%), хроматолит (67,5%) и нарушение местной микроциркуляции с периваскулярной геморрагией (25%), васкулиты (21%), микротромбоз (2%), мелкие инфаркты (2%), микроглиальные лимфоцитарные узлы (9%). Эти нарушения часто встречаются в мостобулбарной крыше с вовлечением tractus solitarius (Montisci M., De Caro R., 1996). Микротромбозы сосудов мозга с картиной, напоминающей артериит сосудов, описывают и другие исследователи (Adle-Biasette H., Marc B., 1996). Причину сосудистых мозговых катастроф многие наркологи видят в резком подъеме артериального давления при употреблении опиатов.

Экспериментальные работы на животных показывают, что хроническое введение препаратов морфинового ряда приводит к активации тучных клеток с

увеличением проницаемости микрососудов и развитием клинических проявлений в виде синдромов артериальной гипотонии, бронхиальной обструкции и крапивницы (Гавришева Н. А., Дубина М. В., 1998). Морфин изменяет фосфолипидный состав клеточных мембран коры больших полушарий и среднего мозга (Игнатов Д. В., Каплун А. П., 1998). В экспериментах на крысах исследовалось влияние морфина на реологическую характеристику эритроцитов. Установлено, что происходит снижение текучести и повышение осмотической ломкости мембраны эритроцитов, приводящее к развитию гемолиза (Nie X., Zongyao W., Lixin H., 1999).

У больных опиоидной наркоманией изменяется активность лизосомального аппарата лимфоцитов в зависимости от продолжительности заболевания. На начальных этапах наркотизации происходит его активация, проявляющаяся в скрытой лабильности лизосомальных мембран. Длительное течение заболевания приводит к увеличению свободной активности лизосомальных ферментов лимфоцитов (Климентьева Т. К., Серебров В. Ю., 1998).

На начальных этапах морфиновой наркомании в крови больных повышается концентрация дофамина, адреналина, норадреналина, трийодтиронина. Этим отчасти можно объяснить развитие функциональных сердечно-сосудистых расстройств. При длительном употреблении морфина наблюдается его истощающее действие на всю гормональную сферу (Горностаев и др., 2001; Tennant F. et al., 1991). Формирование зависимости считается функцией системы «поощрения», основным медиатором которой является дофамин. Опиаты стимулируют дофаминовую систему опосредованно, путем торможения ГАМК-ергических нейронов. Обнаружены наследственные изменения в структуре генов дофаминовых рецепторов, которые могут лежать в основе зависимости от опиатов (Vetulani J., 1999).

Воздействие наркотиков в клиническом аспекте обычно рассматривают с двух позиций: изучают следствия разового потребления, проявляющегося симптомами острой интоксикации, и следствия хронического употребления. Считается, что первые представляют более серьезную проблему.

При внутривенном введении морфина описаны случаи потери сознания с пара- и тетраплегиями, расстройствами зрения, слуха и речи; по выходе из ступорозного состояния у больных определялись множественные центральные и спинальные очаговые неврологические поражения. Наблюдалось развитие у молодых людей синдрома Паркинсона, что объяснялось токсическим действием продуктов окисления морфина на митохондрии нервных клеток (Vogt H. H., 1986). Ишемизация поперечно-полосатой мускулатуры, развивающаяся при опиоидной наркомании, приводит к рабдомиолизу в миокарде и скелетных мышцах, который клинически проявляется болью в мышцах, парестезиями, расстройствами чувствительности, судорогами, парезами и параличами (Vreugdenhil G., Ligthart J., 1992), то есть явлениями полинейропатии, подтвержденной миографически. Острая ишемия и денервация в жизненно важных органах могут служить непосредственной причиной смерти вследствие остановки дыхания или сердечной недостаточности. Со стороны сердечно-сосудистой системы в период острой

интоксикации обнаруживаются функциональные изменения: тахикардия, развитие нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу (Чуба П.С., 2000; Сиволап Ю.П. и др., 2000).

Анализ литературы по различным аспектам острых отравлений опиатами и, в частности, морфином показывает, что последний обладает иммунотоксическим действием, причем большим, чем у других опийных алкалоидов (Гамалея Н.Б. и др., 2001; Раденкова-Саева Ю. и др., 2000). Уже при его однократном введении резко падает активность естественных киллеров, функциональная активность Т-лимфоцитов. Приобретенная в процессе развития зависимости недостаточность иммунной системы способствует распространению ВИЧ, поэтому употребление наркотиков в настоящее время рассматривается как кофактор развития СПИДа (Голубкова А.А. и др., 2000; Кожевникова Г.М. и др., 1999). Риск возникновения последнего у наркоманов по статистическим данным в 4 раза выше, чем у гомосексуалистов. У морфинистов ВИЧ размножается особенно быстро – вследствие сильного иммуносупрессорного действия наркотика.

Оценка вида и тяжести висцеральных поражений у больных опийной наркоманией затрудняется тем обстоятельством, что они вызываются токсическим действием не только самого наркотика, но и токсическими примесями при его кустарном производстве. Получение экстрактов из опия в кустарных условиях сопровождается выделением наряду с наркотическим продуктом других алкалоидов, существенно повышающих токсичность таких субстратов при введении в организм. Помимо опия, в состав вводимого раствора могут входить дериваты фенантрена (морфин, кодеин, тебаин), сами по себе являющиеся наркотиками, и производные изохинолина (папаверин, наркотин, нарцеин), которые в больших дозах являются токсинами, а в малых дозах и при длительном употреблении вызывают ряд патологических изменений в органах и тканях. Каждое из названных веществ достаточно токсично. Так тебаин по токсическим свойствам подобен яду стрихнину. Следует обратить внимание, что, помимо непосредственного разрушающего действия на ЦНС, эти производные оказывают повреждающее действие на иммунокомпетентные клетки в костном мозге и органах иммунитета, на клетки крови, соединительной ткани, лимфоидных и паренхиматозных органов, включая миокард, печень и почки. У таких больных наблюдается быстрое развитие висцеральных поражений: кардиомиопатии, гепатита с токсическими и дистрофическими изменениями гепатоцитов и стромы, цирроза печени, гломерулонефрита с исходом в нефросклероз. Употребление кустарных наркотиков внутрь вызывает воспаление верхних отделов пищеварительного тракта (стоматит, эзофагит) с изъязвлениями и участками некроза. В 45% случаев наблюдаются гастрит и язвенная болезнь желудка (Guerin J., Kevorkian J., 1990).

Иммунодепрессивный эффект усиливается в связи с использованием при производстве «ханки» (слабоочищенные производные опия-сырца) различных высокотоксичных химических соединений, в том числе органических растворителей: ацетона, растворителя 646, уксусного ангидрида. Эти

комбинации превращают вводимый субстрат в набор токсичных продуктов, обладающих тропизмом к высокоорганизованным клеткам паренхиматозных и иммунокомпетентных органов, вызывая их повреждение и разрушение. Особенно опасна передозировка этих препаратов и бинарный эффект в сочетании с алкоголем, снотворными средствами, транквилизаторами.

При длительном употреблении опиатов висцеральные проявления наркомании зависят от вида и путей введения наркотика, а также от клинической динамики наркомании, которая подразделяется на три основные стадии, в процессе формирования которых взаимосвязанные психовисцеропатические синдромы претерпевают определенную метаморфозу.

В первой стадии опийной наркомании сомато-висцеральные расстройства в большинстве случаев носят функциональный характер. Каждый прием наркотика сопровождается вегетативной симптоматикой: диспепсией, анорексией, гипергидрозом, кожным зудом, который постепенно становится все более кратковременным и исчезает к концу первой стадии; появляются бессонница, периодическая задержка стула, уменьшается количество отделяемой мочи (Болотовский И. С., 1989). Психическим выражением первой стадии морфиновой наркомании является развитие синдрома измененной реактивности организма на введение наркотика, которая проявляется возрастанием толерантности. В этой стадии развивается obsessive влечение к повторному приему наркотика для достижения «психического комфорта» (Коломеец А. А., 1985).

Во второй стадии заболевания развивается общее истощение, придающее наркоманам весьма характерный внешний вид. У половины больных, вводящих опиаты внутривенно, имеется отставание в массе тела: ее индекс меньше 20, что составляет 7-10кг дефицита веса (McCombie L., Elliott L., 1995). Все больные выглядят старше своих лет, у них нередко наблюдаются преждевременное поседение и облысение, образование морщин. Ногти теряют блеск, расслаиваются, становятся хрупкими, ломкими. С зубов сходит эмаль, и они начинают сначала обламываться, а затем выпадать без боли. У многих молодых больных через 5-7 лет от начала злоупотребления опиатами отсутствует большая часть зубов (Иванова А.А., 2000).

Третья стадия наркомании характеризуется истощением всех систем организма и усугублением сомато-висцеральных поражений.

Длительное злоупотребление препаратами опийной группы сопровождается поражением всех внутренних органов, а особенно печени, которая является центральным органом-мишенью (Величко А. Г., Ланцова Н. А., 1991; Кузнецова А. С., Лихачева Н. В., 1990). У подавляющего большинства больных, злоупотребляющих опийными препаратами, обнаруживаются поражения печени различной выраженности. В частности, изменяются ее ферментная и белковообразовательная функции, наблюдаются сдвиги активности трансаминаз, показателей тимоловой пробы, повышение концентрации билирубина в крови (Непесова О. Б., Беркелиева С. У., 1992; Величко А. Г., Ланцова Н. А., 1991). Наблюдается поражение сосудов печени в виде некротизирующих ангиитов, тромбозов, которые связывают с прямым

токсическим эффектом наркотика. Нужно подчеркнуть, что нарушения функции печени обусловлены не только токсическим действием опиатов, но и частым инфекционным поражением в рамках вирусных гепатитов (чаще В и С). При этом инфицирование происходит в основном парентеральным путем, а тяжесть течения гепатита обусловлена также иммунотоксическим действием препаратов (Алексеева Г. А., Струин Н. Л., 1995; Непесова О. Б., Беркелиева С. У., 1992). В биоптатах печени опиоманов с хроническим вирусным гепатитом типов С и В обнаружены дистрофия гепатоцитов с преобладанием липидной инфильтрации, участки гиперплазии лимфоидной ткани и периваскулярного фиброза (Жогина Т.В. и др., 2002). Риск инфицирования вирусным гепатитом среди наркоманов, вводящих наркотик внутривенно в течение 2 лет, оценивается в 40%, со временем достигая 100% (Crofts N., 1994).

Второе по частоте место среди висцеральных поражений при опийной наркомании, особенно при употреблении морфина, занимает сердечно-сосудистая система (Певцов Г.В., 2001). Ее токсическое поражение у морфинистов складывается из прямого кардиотоксического действия, проявляющегося признаками вегетативной дисфункции, рабдомиолиза в миокарде и инфекционного поражения сердца. Наблюдались и относительно редкие случаи патологии: так, у больных, злоупотреблявших суррогатными опиатами, описаны интрамуральные абсцессы, которые занимали площадь 2-4 кв.см в миокарде правого предсердия и левого желудочка (Шпизель Р. С., Месяцева Е. Ю., 1995). Наиболее распространенными функциональными нарушениями деятельности сердца являются различные расстройства ритма, связанные с изменением функции автоматизма синусового узла. Прямое кардиотоксическое действие проявляется также поражением коронарных сосудов (тромбозы, некротизирующий ангиит) и развитием рабдомиолиза. В биоптатах миокарда таких больных присутствуют очаговые поражения, сформированные из мононуклеарных воспалительных клеток и нейтрофилов, а также дегенерированные и некротизированные миокардиальные волокна (Melandri R., Lanzarini C. et al., 1996).

Септические проявления опийной наркомании могут дебютировать легочной патологией, являющейся результатом множественных эмболий (75%), с развитием инфаркт-пневмоний, плеврита. У половины больных главными жалобами являются лихорадка, кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье. Поражение бронхо-легочного аппарата у больных опийной наркоманией на фоне септицемии отмечается в 19,5% случаев. При этом изменения со стороны плевральных листков преобладают над воспалительно-инфильтративными изменениями паренхимы и корней легких (Сипухин Я.М. и др., 2001; Новоженев и др., 2001). Чаще всего инфекционные осложнения с поражением печени, сердца, легких, костей, нервной системы наблюдаются при внутривенном введении наркотика (Bosma A., Ten Kate F. J., 1995; Crofts N., 1994).

Прямое токсическое воздействие на почечную паренхиму, а также рабдомиолиз, аутоаллергические процессы, хронические бактериальные

инфекции, иммуносупрессия способствуют возникновению патологии почек (Сигуля Е.Е., 2001). Для больных, вводящих опиаты парентерально, характерно развитие мембранопролиферативного гломерулонефрита с исходом в нефросклероз. Поражение клубочкового аппарата преимущественно наблюдается при злоупотреблении героином (Di Belgiojoso B. G., Bertoli S., 1989). Описаны также случаи возникновения амилоидоза, васкулита малых и средних артерий почек, развития вирусной гломерулопатии, в частности, с участием вируса гепатита В (Di Belgiojoso B. G., Bertoli S., 1989).

У потребителей морфина описаны остеомиелиты (Mandorano C., Weiss N., Frieri M., 1985), прогрессирующий генерализованный остеосклероз в сочетании с хроническим гепатитом (Villareal D., Murphy W. A., 1992).

Прямое и опосредованное воздействие морфина на гормональную систему способствует нарушению менструального цикла, препятствует наступлению беременности, предопределяет выкидыши и преждевременные роды (Коротких И.Н., 1998). В течение последних десятилетий специалистам разных областей медицины приходится сталкиваться с последствиями употребления ПАВ беременными женщинами. Количество детей, рожденных от беременных, употреблявших в процессе вынашивания ребенка наркотики, непрерывно растет. Необходимо отметить, что помимо прямого влияния на организм будущей матери, употребление наркотиков влияет на развитие и рост плода, исход беременности, состояние новорожденного в первые часы и дни жизни.

Последствия внутриутробного действия наркотиков на плод зависят от вида употребляемого препарата, его дозы, способа введения, характера употребления (эпизодическое или постоянное), а также периода беременности, в течение которого имело место употребление.

Изменения в организме беременной женщины оказывают непосредственное влияние на фармакокинетику ПАВ в системе мать-плацента-плод. В связи с физиологической гиперволемией беременных в III триместре беременности характерно снижение начальной концентрации ПАВ при одновременном увеличении объема его распределения. Одним из основных факторов, влияющих на распределение ПАВ в организме беременной, является понижение уровня сывороточного альбумина по мере увеличения срока беременности. Это, естественно, уменьшает связывание ПАВ белками сыворотки после 15-й недели беременности. В результате этого повышается концентрация свободной фракции ПАВ и уменьшается время его полуэлиминации.

Важным фактором, определяющим степень прямого влияния ПАВ на плод, является их перенос через плаценту. Многие ПАВ проникают к плоду если выражен градиент их концентраций в крови матери и плода и отсутствует их метаболические превращения с участием ферментных систем плода. Трансплацентарный переход ПАВ определяется морфофункциональной зрелостью плаценты и интенсивностью маточно-плацентарного кровотока.

Ткани плода избирательно накапливают ПАВ. Так концентрация морфина в головном мозге плода в несколько раз выше, чем в мозге матери.

Это обусловлено высокой проницаемостью ГЭБ у плода. ПАВ, имеющие сродство к определенным тканям, накапливаются в них и влияют на их дифференцировку. Особенности кровообращения плода (частично шунтирован печеночный кровоток) обуславливают повторное поступление ПАВ в его организм. Сначала препарат поступает в печень плода, с кровью через пупочные артерии к плаценте, а затем через пупочную вену опять к плоду. Около 60% ПАВ проходит к сердцу и мозгу без попадания в печень, а, следовательно, не подвергаясь детоксикации.

Еще одним существенным фактором, определяющим фармакокинетику ПАВ в организме плода, является экскреторная функция почек. В III триместре беременности между плодом и амниотической жидкостью формируется стабильный уровень обмена воды и растворенными в ней ПАВ. При этом амниотическая жидкость выполняет функцию резервуара для ПАВ, что может привести к их кумуляции в организме плода и развитию токсического эффекта.

Влияние ПАВ на плод приводит к токсическим и тератогенным эффектам (Bell G., Lau K., 1995; Brent R., 1995; Volpe J., 1992). Специфика действия при этом определяется химической структурой препарата и его взаимодействием с клетками-мишенями организма. Повреждающее влияние ПАВ на плод может проявляться в виде: эмбриолетального эффекта, когда препарат вызывает гибель зародыша; тератогенного эффекта; фетопатий.

Наркомания у молодых женщин обусловила понятие «наркоманический плод». Наркотики, как и все психотропные вещества, проникают через плаценту (Шипилов А., 1991). Для детей опийных наркоманов, помимо недоношенности, характерны недостаточная масса тела, замедление развития в последующем. У новорожденных детей наблюдается слабость сосательных и двигательных рефлексов, описаны уродства (расщепление неба и губы) (Carrigall W. A., Vaccarino F. J., 1988). Абстинентный синдром у младенцев развивается спустя 10-15 часов после родов. Поскольку наркотик попадает в грудное молоко матери, не исключено отравление детей через кормление. Наиболее частыми его проявлениями, вне зависимости от вида наркотика, были судорожные реакции, сужение зрачков (Carrigall W. A., Vaccarino F. J., 1988).

Употребление опиатов существенно влияет на прогноз и исход родов. Это проявляется в виде хронической плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке плаценты, преждевременном разрыве плодного пузыря, преждевременных родах и др. У 50% беременных, употребляющих во время беременности героин, рождались недоношенные дети (Little B., Snell L., 1990). Резкое прекращение употребления женщинами опиатов может привести к отслойке плаценты, что, в зависимости от срока гестации и жизнеспособности плода, может закончиться либо самопроизвольным выкидышем, либо преждевременными родами (Раут Ч.П., Стефен А., 2000).

Внутриутробное действие опиатов вызывает развитие у зародыша пассивной зависимости. Абстинентный синдром новорожденных выявляется у 40-70% младенцев при героиновой зависимости (Alroomi L., Davidson J., 1988) и у 60-85% при употреблении матерями метадона (Dobezerak T., Stephen K.,

1991). Героиновый абстинентный синдром развивается в течение 48 ч после рождения.

Дети от наркозависимых матерей рождаются, как правило, недоношенными, с недостатком массы тела. Антропометрические параметры этих младенцев также не соответствуют их гестационному возрасту: снижены рост, окружность головы и груди (Olofsson M., Backley W., Andersen G. 1983; Olofsson M., Backley W., Friis- Yansen. B., 1983). Примерно у 30% детей масса тела при рождении не превышает 2,5 кг (Москаленко В.Д., 1991). У новорожденных наблюдаются нарушения обменных процессов, гипогликемия. Дети, подвергшиеся пренатальной опиатной наркотизации, отстают в физическом развитии. Уже к 3-му месяцу у них могут диагностировать дистрофию пренатального генеза II степени, резистентную к традиционной терапии (Хацкель С.Б., Ходов Д.А., 2000). К 6-ти месяцам у 30% детей дистрофия достигает III степени.

Неврологический статус новорожденных, матери которых употребляли опиаты, имеет признаки очаговой симптоматики: косоглазие, сниженный мышечный тонус, пониженная тактильная чувствительность. Часто отмечаются судорожные приступы, носящие генерализованный характер с миоклоническими подергиваниями. В подавляющем количестве случаев наблюдаются расстройства сна (Pinto F., Torrioli M., 1988).

Таким образом, при опиной наркомании в патологический процесс вовлекаются все органы и системы с развитием как функциональных, так и органических поражений, которые нередко заканчиваются фатально.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ ПАТОГЕНЕЗА НАРКОМАНИЙ

Многочисленность существующих направлений исследования наркоманий определяет значительную важность выбора правильного методического подхода к данной проблеме. 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 в развитии заболевания. 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.

Одной из методических основ изучения наркоманий является концепция функционирования мозговых систем подкрепления поведенческих реакций, часто именуемая в литературе как концепция подкрепления (Вальдман А. В., Бабаян Э. А., 1988). Концепция подкрепления во многом определила эволюцию методологии изучения наркоманий и представлений о механизмах их развития (Звартау Э. Э., 1988). 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 аддиктивных веществ – формировать «поведение поиска наркотиков», способствовать развитию патологического влечения к ним.

Терминологическими понятиями, используемыми при исследованиях злоупотребления наркотиками, являются «патологическое пристрастие» и «аддикция». В случае использования термина «пристрастие» делается акцент на мотивационной характеристике поведения, тогда как понятие «аддикция» несколько шире трактует взаимодействие вещества и организма, подчеркивая дискомфортное состояние, связанное с лишением этого средства (Майский А. И., Ведерникова Н. Н., 1982). 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, патогномоничных для определенного вида наркотиков, совершенствование методов определения веществ, вызывающих аддикцию в биологических жидкостях и тканях. Однако,

учитывая общеизвестное мнение, что наркомания, в широком смысле, 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.

Модель внутримозгового самовведения

В качестве принципа инструментального обуславливания при подкреплении фармакологическим веществом представлен метод внутримозгового самовведения (СВ). К достоинствам данного метода относится, прежде всего, возможность выявления «пусковых» участков мозга, связанных с подкрепляющими эффектами наркотиков. Важными триггерными участками СВ для опиатов являются вентральная тегментальная область, а также латеральный гипоталамус и прилежащее ядро перегородки. Метод внутримозгового СВ позволяет изучать вещества, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), вещества с высокой скоростью биотрансформации, близкие к естественным метаболитам.

При работе с методом внутримозгового СВ более, чем при работе с методом внутривенного (в/в) СВ, встают вопросы определения специфичности эффектов. Для оценки поведенческой специфичности обычно используют камеру с двумя педалями, одна из которых служит для проверки неспецифического активирующего действия препарата. Может быть использован и другой метод, когда в паре с животным, вводящим себе в мозг наркотик, в параллельной камере находится другое животное точно в таких же условиях, но получающее внутримозговые инъекции не при собственных нажатиях на педаль, а при реакции партнера. Такой способ также позволяет вычленить неспецифическое активирующее действие веществ.

Учитывая прямое влияние вещества на нервный субстрат, возникает вопрос о фармакологической специфичности эффекта и исключении роли изменений pH, осмолярности и ионного баланса среды в месте инфузии. Для этой цели могут служить эксперименты с блокаторами лекарственных рецепторов (в случае, например, опиатов) или с энантиомерами одного и того же соединения. Контроль диффузии растворов из места введения проводится, как и при любых внутримозговых инъекциях, с помощью радиоавтографов или микропункций с подсчетом активности в разных участках пунктирования (Bozarth M., 1987). Наибольшую техническую трудность представляет проблема точной дозировки вещества в микрообъемах. Для этого разработана специальная система, в которой выход заданных микроколичеств раствора из резервуара происходит под давлением газов, образующихся в процессе контролируемого электролиза. Концентрации растворов, применяемых в опытах с внутримозговым СВ, должны быть по возможности минимальны. Во-первых, для того, чтобы избежать выраженной диффузии вещества в ткань по концентрационному градиенту, во-вторых, для выявления чувствительности данной зоны к исследуемому веществу. Так, например, подкрепляющие эффекты наномолярных количеств выявляются при самоинфузии морфина в вентральную тегментальную область, а кокаина — в медиальную

префронтальную кору, что указывает на сравнительную значимость этих зон в подкрепляющем действии указанных веществ. С учетом частоты самовведения считается, что оптимальный объем при каждой самоинъекции примерно равен 100 нанолитрам (0,1 мкл).

Помимо внутримозгового применяют и другие варианты СВ: per os, внутрижелудочное, внутривенное. В большинстве исследований внутривенное СВ рассматривается как наиболее убедительное доказательство подкрепляющих свойств исследуемых средств. Это положение тем более существенно, что имеется хорошая корреляция между способностью вещества поддерживать СВ в/в у лабораторных животных и распространенностью немедицинского использования у человека.

Методические аспекты внутривенного самовведения

Главными достоинствами метода в/в СВ является скорость наступления фармакологического действия, точность дозировки вещества, возможность точного самоуправления с фармакокинетикой препарата и отсутствие вкусовых раздражений, которые могут существенно влиять на суммарный подкрепляющий эффект.

На начальном этапе опыта животным в вены имплантируют катетеры, которые проводят под кожей и выводят на спину или шею. Во время исследования животных фиксируют. Для обеспечения свободы перемещения вне эксперимента применяют шарнирное соединительное устройство, предупреждающее перекручивание соединительных трубок от катетеров к инъектору. Камеры, в которые помещены животные, оборудованы одной или несколькими педалями. Одна из них при замыкании контактов включает инъектор, другие могут служить для контроля оперантной активности или для получения других видов подкрепления (например, пищевого). Для инфузии веществ используются насосы с переменной скоростью подачи растворов (от долей секунды до 10-20 с). Объемы растворов колеблются от 25 до 400 мкл/кг.

Разовую дозу регулируют, изменяя концентрацию или объем растворов. Обычно инфузию сочетают с дополнительным (чаще световым) раздражителем, сигнализирующим о фармакологическом подкреплении инструментальной реакции. Техника выработки оперантной реакции, подкрепляемой получением дозы наркотика, может быть различной:

1. Обучение оперантной реакции производится только на базе фармакологического подкрепления. В этом случае СВ вырабатывается на основе формирования ассоциации между случайной оперантной реакцией в процессе исследовательского поведения животного и эффектом СВ.

2. Инструментальная реакция у животного предварительно вырабатывается, как правило, на пищевое подкрепление. После выработки навыка производят подмену пищевого подкрепления фармакологическим. При наличии подкрепляющих свойств у вещества оперантная реакция не угасает.

3. В скрининговых исследованиях нередко заменяют СВ эталонного наркотика введением исследуемого вещества. Сохранение или генерализация оперантной реакции подтверждает наличие у исследуемого соединения

подкрепляющих свойств сравниваемых с таковыми у стандартного наркотика. При этом варианте СВ всегда следует считаться с возможностью фармакологического взаимодействия эталонного и исследуемого веществ, а также с ситуацией, когда подкрепляющий эффект испытуемого вещества резко отличается от эталона, что может дать результат, отличный от результата при варианте прямого СВ.

Оценку результатов эксперимента производят по количеству СВ, числу оперантных реакций и их скорости (при режимах, отличных от постоянного подкрепления), а также дозе наркотика. Регистрация хода опыта позволяет анализировать также временные параметры СВ: количество СВ в разные периоды эксперимента, интервалы между ними, сгруппированность и другие.

Основными отличиями методик СВ являются условия доступа животных к наркотику. Выделяют два варианта: неограниченный и ограниченный доступ. В первом случае животное постоянно находится в камере, где может производить СВ. Этот метод удобен для оценки динамики СВ в течение суток, особенностей стиля СВ, токсичности наркотиков. Более часто, однако, используют вариант ограниченного доступа (от 1 до 6-8 ч в сутки). Этот метод особенно удобен для процедуры замены при скрининговом исследовании. При этом каждую дозу нового препарата изучают несколько дней (обычно до стабилизации СВ в течение 3 последующих проб), чередуя исследование разных доз соединения с заменой на растворитель и эталонный наркотик.

Достаточно важным в методе в/в СВ является вопрос о критериях оценки степени подкрепляющего действия исследуемого вещества. Заключение такого рода может, естественно, носить лишь сравнительный характер. Альтернативный ответ получают при сопоставлении СВ вещества и растворителя. Для решения вопроса необходимо иметь данные о зависимости разных параметров СВ от дозы препарата. Разработаны специальные методы сравнительной оценки подкрепляющего эффекта препаратов. Два варианта процедур могут представить интерес в этом отношении: тест выбора и тест с возрастанием количества оперантных реакций, необходимых для получения разовой дозы.

Вариант выбора может предоставлять выбор между различными дозами одного и того же вещества, между различными веществами или между фармакологическим и другим натуральным подкрепляющим фактором. Выбор может быть организован в виде дискретных проб, когда каждому подкрепляющему агенту соответствует свой сигнал (например, цветовой) и после каждого выбора производится перерыв до новой пробы. Может быть использована ситуация «конкурентного» выбора, когда имеются две педали, каждая из которых ассоциирована с определенным подкрепителем (доза, вещество, кормление).

Новые возможности открывает сравнение подкрепляющей способности веществ с использованием режима, когда в каждом последующем опыте увеличивается в определенной пропорции количество оперантных реакций, необходимых для получения данной дозы. Критерием оценки является максимальное число оперантных реакций, при котором СВ прекращается. С

увеличением дозы вещества максимальное число возрастает, достигая определенного плато (Risner M.E., Goldberg S.R., 1983). Метод возрастающих пропорций может выявить различия между препаратами, которые не обнаруживаются при общепринятой методике исследования.

Факторы, влияющие на внутривенное самовведение

Самовведение наркотиков представляет собой форму поведения, которая зависит от многих факторов. В общем виде их можно разделить на три группы: фармакологические, факторы индивидуальной чувствительности и обстановочные. В экспериментальных работах на лабораторных животных первая группа факторов играет решающую роль.

При моделировании в/в СВ необходимо различать самопотребление лекарств и фармакологическое подкрепление (Meisch R.A., 1987). Животное может потреблять раствор лекарства, если к нему добавлены сладкие компоненты. При моторной активации, вызванной веществом, оперантная реакция может усиливаться неспецифическим образом. В этих случаях СВ не связано с подкрепляющим действием веществ. Опиаты были первой группой наркотиков, на базе которой был продемонстрирован первично-подкрепляющий эффект. Большинство соединений агонистов и агонистов-антагонистов проявляют в той или иной мере подкрепляющие свойства. Принципиально важно то, что СВ вырабатывается у животных, не получающих никаких других подкрепляющих воздействий за выполнение инструментальной реакции. Существуют различия в выраженности подкрепляющего действия отдельных опиоидов. Так, героин в ситуации СВ при прогрессивном увеличении числа оперантных реакций, требуемых для одной инфузии, является более сильным подкрепляющим агентом по сравнению с кодеином, пентазоцином и пропоксифеном, а морфин – по сравнению с пентазоцином и циклозоцином.

Таким образом, можно сделать заключение, что фармакологические вещества, способные вызывать зависимость у человека, обладают подкрепляющими свойствами и поддерживают внутривенное СВ у животных. Показатели СВ зависят не только от принадлежности к определенному классу веществ, но и от других фармакологических переменных, среди которых важнейшую роль играет доза. При изучении зависимости «доза-количество СВ», как правило, выявляется «куполообразная» зависимость. Существует определенный оптимальный диапазон разовых доз, при котором отмечается максимальный «оперантный выход». Значение оптимальной дозы может варьировать при изменении режима подкрепления. Как правило, увеличение числа оперантных реакций для получения одной дозы или увеличение фиксированного интервала между инъекциями требуют для поддержания максимального числа оперантных реакций повышения разовой дозы.

Количество СВ может изменяться при увеличении скорости поступления раствора в вену. Ускорение инфузии морфина в вену ведет к возрастанию числа СВ с 33 до 120 в день при разовой дозе 3,2 мг/кг (Collins R.J., Weeks J.R., 1984). Оперантная реакция зависит от условий доступа к наркотику. В условиях

ограничения доступа, как правило, наблюдается более активное СВ. Так, уменьшение времени эксперимента до 10 ч вместо 24 ч приводит к увеличению почасового количества СВ в 4 раза.

Индивидуальные характеристики отдельных наркотиков сказываются и во временной динамике развития и поддержания СВ. При СВ героина (0,1 мг/кг на инфузию) в аналогичных условиях отмечается стабильное СВ с постепенным увеличением ежедневной дозы в течение первых 2 недель и меньшей месячной летальностью (на 36%) (Bozarth M.A., Wise R.A., 1985).

Особенности СВ определяются рядом «нефармакологических» факторов. Условно эти факторы можно разделить на внешние и внутренние. Внешние (обстановочные) факторы включают в себя, например, режим подкрепления, время суток, условия доступа животного к наркотику и т.п. Внутренние факторы определяют в целом исходное состояние животных. Они реализуются в индивидуальности исследуемого субъекта (генетической, видовой, биохимической, психологической), а также в изменении исходного состояния под влиянием экспериментальных воздействий. Последние включают различного рода стрессорные влияния (стресс пищевой или водной депривации, стресс, связанный с болевыми, анксиогенными и другими авersive стимулами, стресс при отмене наркотика при физической зависимости от него), а также вызванные экспериментатором изменения мозговых функций как органические (электролитические разрушения или внутримозговое введение нейротоксинов), так и функциональные (введение нейромедиаторных фармакологических средств – анализаторов). Следует еще раз отметить условность разделения модулирующих воздействий на внешние и внутренние, поскольку «внешние» воздействия (например, время суток) неизбежно изменяют внутреннее состояние, связанное с циркадными ритмами.

В экспериментах с СВ используются практически все возможные варианты режимов подкрепления. Если в начальных работах по изучению СВ отмечали, что частота оперантных реакций ниже, чем в опытах с естественными подкрепляющими раздражителями типа кормления, то впоследствии выяснилось, что подбором дозы можно увеличить «оперантный выход» и сделать его аналогичным наблюдаемому при натуральном подкреплении. В условиях свободного доступа к наркотику оперантная пищедобывательная реакция у крыс доминировала в темное время, тогда как СВ было представлено равномерно (Dworkin S.J., Guerin G.F., 1984). Отмена пищевого подкрепления привела к увеличению СВ морфина.

Экспериментальная модель условнорефлекторного предпочтения места

Наркотические препараты вызывают сложный комплекс эффектов, имеющих специфическое проявление на поведенческом, электрофизиологическом, нейрохимическом, молекулярном уровнях. Эти эффекты у интактных животных развиваются и переживаются в определенной экстремальной обстановке, имеющей характерные сигнальные свойства. При повторных сочетаниях фармакологического воздействия и обстановочных стимулов между ними может возникать ассоциация и сигналы обстановки

становятся условными сигналами, вызывая условнорефлекторную реакцию. Реакции, вызываемые фармакологическим веществом в этом случае, являются безусловными. В настоящее время накопилось много наблюдений, показывающих, что по механизму образования классического условного рефлекса можно в той или иной степени воспроизводить характерные эффекты наркотиков.

Выявлена возможность классического обусловливания пре- и постсинаптических эффектов апоморфина, двигательного возбуждения, вызываемого амфетамином, локомоторных и стереотипных эффектов больших доз морфина, нейрохимических сдвигов, вызываемых морфином, ассоциативного обусловливания морфиновой анальгезии (Herz R., Beninger R., 1987; Moller H., 1987). Поскольку влияние наркотиков на эмоционально-мотивационные процессы является в такой же степени «безусловным» эффектом, то закономерности ассоциативного обусловливания, очевидно, применимы и к психотропному действию аддиктивных средств. Стимулы, ассоциированные с действием аддиктивных веществ, могут приобретать характеристики, имитирующие в определенной степени характер психотропного действия.

В экспериментах на животных проявление условного подкрепляющего действия обстановочных стимулов выявляется при анализе мотивационного поведения. Так, сигналы различной модальности могут поддерживать достаточно сложные инструментальные реакции при различных режимах подкрепления, если они сочетались с введением опиатов (Grabowski J., Cherek D.R., 1983). Особое значение обстановочные стимулы играют в экспериментальном «рецидиве» самовведения наркотиков (Bozarth M.A., 1985).

Приобретение обстановочными раздражителями условных подкрепляющих качеств в сочетании с действием наркотических веществ наглядно демонстрируется в ситуации выбора животных определенного комплекса раздражителей. Наибольший интерес в плане практического изучения аддиктивного потенциала представляет условная реакция предпочтения места (УРПМ), которая стала в последние годы одним из основных способов оценки вторично-подкрепляющих эффектов аддиктивных средств. Отдельные наблюдения о вторично-подкрепляющих эффектах опиатов были сделаны еще в 50-60-х гг. XX века (Вальдман А.В., Бабаян Э.А., 1988). Однако широкое распространение данного экспериментального подхода к исследованию подкрепляющих эффектов аддиктивных средств началось сравнительно недавно (Katz R.J., Gormezano G., 1987).

Методические аспекты изучения условной реакции предпочтения места

В первоначальных исследованиях, демонстрировавших УРПМ, использовали лабиринтные методики или другие варианты, связанные с аддиктивной двигательной реакцией выбора. В последние годы для вторично-подкрепляющих свойств наркотиков в основном применяют трехкамерные или двухкамерные установки. Конфигурация камер и их общие размеры довольно

вариабельны, но общим является создание различных сигнальных свойств у тех отделов камер, которые будут ассоциироваться соответственно с действием наркотика и с отсутствием его действия (или эффектом растворителя).

Применяется три типа экстероцептивных дифференцировочных стимулов: зрительные, тактильные и обонятельные. Зрительное различие достигается благодаря разной геометрической форме камер, например, прямоугольной и треугольной (Iwamoto E.T., 1986), разной освещенности двух отсеков за счет контрастной окраски (черной и белой) или разной прозрачности стенок камеры (Звартау Э.Э., Петряевская Н.В., 1984). При одинаковой освещенности могут вводиться визуальные контрастные стимулы, например, крупные полосы на стенках камер (Bozarth M.A., 1986). Тактильная дифференцировка достигается за счет различной текстуры пола: гладкой поверхности, сетчатой конструкции, пола из параллельных металлических прутьев. Наконец, обонятельное различие формируется за счет помещения под полом камеры стружек или опилок разных сортов дерева, аппликацией небольших количеств растворов уксусной кислоты и т.п. (Bardo M.T., Miller J.S., 1984). В трехсекционных устройствах обычно оборудуют промежуточный нейтральный отсек, который используется для посадки животных в начальный момент тестирования. Для оценки УРПМ используют также установки типа У-образного лабиринта или «открытого поля» с различаемыми текстурными участками пола (Vezina P., Stewart J., 1985).

Механизм условной реакции предпочтения места и ее значение для экспериментально-наркологических исследований

Введение наркотика, который выступает в качестве безусловного раздражителя, вызывает безусловную реакцию, определяемую по сумме видимых физиологических и поведенческих изменений (вегетативные реакции, изменения мышечного тонуса, двигательной активности, температуры тела и т.д.). Повторные сочетания действия безусловного раздражителя с определенными обстановочными раздражителями (зрительными, обонятельными, тактильными, вкусовыми) могут привести к тому, что данные обстановочные раздражители приобретают сигнальные свойства и становятся условными обстановочными, способными вызвать условную реакцию, воспроизводящую с той или иной полнотой и выраженностью безусловную реакцию. Однако сам факт обусловливания еще не указывает, воспроизводится ли при этом условнорефлекторным путем эмоциональное состояние, которое было вызвано наркотиком. Для ответа на этот вопрос простого наблюдения и регистрации физиологических параметров условной реакции недостаточно. Необходимо использование методов, позволяющих животному «сообщить» о мотивационных характеристиках условного раздражителя, приобретшего теперь некоторые свойства безусловного раздражителя, путем целенаправленной поведенческой реакции. Очевидно, что такое «сообщение» может быть сделано в двух формах: во-первых, путем выполнения инструментальной реакции, которая ведет к предъявлению условного

раздражителя и, во-вторых, путем предоставления животному выбора между несколькими наборами обстановочных раздражителей, один из которых ассоциирован с пережитым психотропным эффектом наркотика. Обе формы поведенческой реакции связаны с активной целенаправленной деятельностью, но в первом случае она носит чисто оперантный характер, тогда как во втором производится выбор раздражителей на основе их сигнальных свойств.

УРПМ относится ко второму типу поведенческих реакций, поскольку она представляет реакцию выбора места нахождения животного из двух или трех возможных вариантов, один из которых по своим обстановочным стимульным свойствам ассоциирован с действием вещества. Увеличение времени пребывания в «условной» камере, стремление находиться в окружении раздражителей, связанных с наркотиком, таким образом, отражает аттрактивные, привлекательные мотивационные свойства обстановочных раздражителей, сформировавшиеся на базе эмоционально-позитивного фармакологического эффекта.

Вместе с тем необходимо рассмотреть и следующие альтернативные варианты трактовки природы УРПМ. Во-первых, увеличение времени пребывания в «условной» камере связано с развитием привыкания к ее сигнальным свойствам. Это объяснение, естественно, в первую очередь относится к методике с исходно несбалансированными характеристиками реакции, когда животное предпочитает в какой-либо одной камере, избегая другую. Однако практика исследований показывает, что исходная временная асимметрия у крыс при ежедневном свободном исследовании установки не уменьшается, а фиксируется. Наблюдения над животными, получающими в «условной» камере растворитель, также указывают на то, что закономерных изменений исходного предпочтения не происходит. Во-вторых, увеличение времени пребывания в «условной» камере может быть результатом анксиолитического действия препарата. Действительно, если обусловливание производится в непредпочитаемой камере с потенциально аверсивными сигнальными свойствами, то анксиолитическое действие может блокировать отрицательность эмоциональной оценки и увеличить время пребывания в «условной» камере. Вероятно, при УРПМ, вызываемой анксиолитиками, такую трактовку исключить сложно. Тот факт, что соединения, не обладающие анксиолитическими свойствами (например, амфетамин), могут вызывать УРПМ, не является убедительным доказательством. Очевидно, в подобных случаях необходим сравнительный анализ эффекта на сбалансированных и несбалансированных группах по времени нахождения в разных камерах (симметричных и несимметричных). В-третьих, увеличение времени пребывания в «условной» камере зависит от ослабления под действием наркотика стресса, связанного с осуществлением инъекции. Однако, как отмечалось выше, стрессорное воздействие перед сеансом обусловливания может само по себе способствовать увеличению времени нахождения в «условной» камере (своего рода «стресс-вызванное предпочтение места») (Bozarth M.A., 1986). В-четвертых, увеличение времени пребывания в «условной» камере связано с условным рефлексом гипоактивности. Например,

морфин в определенном диапазоне доз вызывает у крыс при первых инъекциях снижение спонтанной двигательной активности, которое может сохраняться весь период обусловливания. При тестировании УРПМ обстановочные стимулы могут провоцировать гипокинезию и за счет этого вызывать увеличение времени пребывания в «условной» камере. Против такой трактовки свидетельствуют следующие факты (Bardo M.T., Miller J.S., 1984): опиаты подкрепляют УРПМ в малых дозах, вызывающих двигательную активацию, подкрепляющий эффект амфетамина также сочетается с двигательным возбуждением, и, наконец, вещества типа хлорида лития вызывают гипоактивность, но не способствуют развитию УРПМ.

Увеличение времени пребывания в «условной» камере связано с условным рефлексом гиперкинезии. По аналогии с предыдущим объяснением, если вещество вызывает увеличение двигательной активности, то условнорефлекторная гипермоторика в соответствующей обстановке приведет к увеличению времени нахождения в камере, где проводилось обусловливание. Действительно, при обусловливании амфетамином происходит пропорциональное дозе увеличение числа пересечений границ камер «челночной установки», однако возрастание времени нахождения в «условной» камере происходит непропорционально возрастанию двигательной активности. В экспериментальной практике не выявляется корреляции между фармакогенной двигательной активностью и выраженностью УРПМ. По некоторым данным (Звартау Э.Э., Коваленко В.С., 1986), локомоторная активность во время тестирования возрастала во всех группах животных с УРПМ, независимо от того, как влияли на двигательную активность сами препараты. Увеличивалось или число, или средняя продолжительность выходов мышей в «условную» камеру, локомоторная реакция при этом в ней не изменялась. Подобный возбуждающий эффект наблюдался во всех группах с УРПМ. Известно также, что увеличение локомоторной реакции может сочетаться не с аттрактивными, а с авersive свойствами наркотика.

Увеличение времени пребывания в «условной» камере может быть связано с феноменом «диссоциированного обучения» (Mucha R.F., Iversen S.D., 1982). Если животное, особенно при методике УРПМ без фазы предобусловливания, воспринимает обстановочные сигналы «условной» камеры только в сочетании с фармакологическим веществом, то при проведении теста без препарата в условиях свободного исследования «условная» обстановка может восприниматься как «новая» с соответствующим увеличением времени пребывания в ней для исследования. Однако, если обусловливание проводится без дифференцировки, то есть без помещения животного в контрольную камеру после введения растворителя, то УРПМ сохраняется. Таким образом, «новизна» контрольного отсека не устраняет привлекательных свойств стимулов, ассоциированных с действием наркотика. Отмечают, что пентобарбитал, который способен вызывать диссоциированное обучение, вызывает у крыс не УРПМ, а аверсию.

Таким образом, необходимо отметить, что УРПМ отражает первичные мотивационно-эмоциональные аспекты психофармакологических свойств

наркотиков. Тем не менее, следует рекомендовать при проведении исследований на данной модели учитывать и анализировать двигательную активность животных, проводить параллельные исследования на группах животных, получающих растворитель, минимизировать стрессы, связанные с процедурой инъекции и взятием животных. УРПМ является независимым способом выявления «награждающих» свойств наркотиков. Его основное достоинство состоит в оперативности. В силу своей простоты, отсутствия инвазивных процедур УРПМ является экспресс-методом, пригодным для скрининговых исследований. Тот факт, что оценка эффекта наркотика проводится в его отсутствие, позволяет устранить помехи, связанные с его влиянием на оперантную деятельность, психомоторную координацию и другие проявления собственного психотропного действия. Метод выгоден для оценки взаимодействия наркотиков с веществами-анализаторами, оценки нейротопографии подкрепляющего действия наркотиков, подбора доз для последующего изучения на модели СВ.

Необходимо признать целесообразными дополнительные исследования природы УРПМ для того, чтобы выяснить в сравнительном плане вклад фармакологических и нефармакологических факторов в итоговый поведенческий показатель — прирост времени нахождения в «условной» камере. По мнению ряда авторов (Bozarth M.A., 1986), метод УРПМ должен использоваться для оценки наличия «награждающего» действия фармакологических средств на первом этапе исследования, а окончательное заключение должно делаться только при совпадении данных о первично- и вторично-подкрепляющих эффектах.

Наркотики и система “награды”

В 70-х годах XX века началось интенсивное изучение влияния веществ с аддиктивным потенциалом на подкрепляющие системы мозга с применением техники электрического самораздражения «награждающих» зон. Потребовалось примерно 10 лет для того, чтобы появились теоретические обобщения, касающиеся связи между наркотическим действием физиологически активных веществ и их влиянием на эмоционально-позитивные системы (Вальдман А.В., Звартау Э.Э., 1986).

Выделяют два главных результата указанных исследований, определивших настоящую роль и будущие перспективы данной модели в экспериментальной наркологии. Во-первых, способность активировать эффект «награды» оказалась общей у всех аддиктивных средств с эйфоризирующим действием, независимо от их химической структуры и принадлежности к той или иной фармакологической группе. Это позволило прямо указывать на облегчение самостимуляции (СС), как на «модель эйфории». Изучение различных наркотиков на этой модели позволило более точно и объективно выявить сравнительное участие собственно «гедонистического» эффекта и побуждающей силы синдрома отмены в генезе наркотической зависимости. Во-вторых, общность эффекта наркотиков на модели «экспериментальной эйфории», а следовательно, и известная специфичность модели, позволили

предложить ее для включения в схему доклинических исследовательских и экспертных работ, направленных на оценку наркологической безопасности новых фармакологических средств (Вальдман А.В., Бабаян Э.А., 1988).

Морфин способен оказывать двойственное влияние на частоту СС – облегчающее и угнетающее. Итоговый эффект определяется дозой и временем наблюдения. Обычно в дозах до 2-3 мг/кг препарат оказывает преимущественно активирующее действие, при увеличении доз количество животных, демонстрирующих снижение числа СС в первые часы после введения, нарастает. Первая (тормозная) фаза выражена пропорционально дозе, но за ней следует фаза активации. Возникает вопрос: что же отражает первая фаза действия морфина? Связана ли она с подавлением «награждающих» свойств раздражения или отражает общедепрессивный эффект препарата, влияние его на оперантную реакцию? Существующие данные позволяют полагать, что период угнетения двигательной инструментальной реакции не связан с угнетением эмоционально-позитивных реакций. Действительно, наблюдения в опытах с СВ и УРПМ при применении морфина указывают на быстрый подкрепляющий эффект опиата. Если бы этот эффект был отставлен на несколько часов, то образование инструментального навыка СВ или формирование вторичного подкрепления при действии обстановочных стимулов были бы маловероятны. При сочетанной оценке частоты СС и порогов «награды» при стимуляции латерального гипоталамуса и вентральной покрышки не наблюдается параллельности этих параметров. В начальной фазе действия на фоне торможения оперантной реакции может отмечаться понижение порога реакции. При повторном введении морфина наблюдается многократно воспроизведенный феномен развития толерантности к угнетающему действию морфина на СС при сохранении и даже сенситизации к активирующему эффекту.

Морфин оказывает облегчающее действие при различных локализациях электродов — в гипоталамусе, среднем мозгу, переднемозговых структурах. Индивидуальные различия между животными оказывают большее влияние на эффект препарата, чем различия в локализации электродов у одного и того же животного.

Можно предполагать, что прямое влияние на эффект «награды» является важной, но не единственной причиной изменения частоты СС. В случае активирующего действия альтернативные объяснения могут предусматривать: неспецифический активирующий эффект соединений на психомоторные реакции, включая оперантную деятельность, обусловленный или прямой активацией или неспецифическим дезингибирующим действием; более специфический дезингибирующий эффект на оперантную деятельность, обусловленный антиаверсивным действием или снижением эффекта фрустрации. В свою очередь снижение частоты СС может быть вызвано общеугнетающим, седативным эффектом соединения, влиянием его на нейромоторные реакции (каталепсия, миорелаксация, нарушение двигательной координации), что изменяет способность осуществлять оперантную

деятельность, а также возникновением конкурентных форм поведения, вызванных веществом (например, стереотипии).

Общая активация или дезингибирование поведения, вероятно, не вносят существенного вклада в наркотическую активацию СС, поскольку даже на фоне выраженной двигательной активности оперантная реакция ориентирована (в ситуации выбора) именно на ту педаль, которая ассоциирована с подкрепляющим действием электростимуляции мозга. Общеизвестно, что специфическое дезингибирование, связанное с уменьшением реципрокных тормозящих влияний системы «наказания» может играть важную роль в облегчающем действии на СС депрессантов ЦНС, особенно транквилизаторов. Однако следует иметь в виду, что активация СС может наблюдаться не только в экспериментах с «амбивалентными», но и с «чисто» позитивными локализациями электродов, что доказывает и самостоятельное влияние на награждающие механизмы раздражения мозга.

Безусловно, выраженное общеугнетающее действие, каталепсия, нарушение моторных реакций, стереотипии после введения больших доз наркотиков могут существенно повлиять на частоту СС независимо от действия на систему положительного подкрепления. Не случайно зависимость «доза-эффект» носит куполообразный характер вне связи с фармакологической принадлежностью аддиктивного вещества, хотя, как отмечалось выше, понижение способности к инструментальным реакциям может сочетаться со снижением порога «награды» и самовведением наркотиков до уровня выраженной интоксикации.

Ценность для экспериментально-наркологического исследования наблюдения способности соединения облегчать реакцию СС после однократного введения даже одной дозы заключается в прямом указании на необходимость углубленного изучения его наркологической безопасности. Нужно подчеркнуть важность способности к немедленному облегчающему действию на «награду» при центральной стимуляции, поскольку при хроническом введении активация самораздражения может происходить при введении антидепрессантов, не являющихся эталонными аддиктивными веществами.

Вторая схема эксперимента предусматривает исследование реакции СС в процессе повторных введений аддиктивного препарата в заданном интервале наблюдения. Этот опыт позволяет, во-первых, выявить динамику изменения облегчающего или тормозного влияния на СС (толерантность или сенситизацию), а, во-вторых, определить «абстинентные» сдвиги показателей СС, которые оказались чувствительным индикатором, отражающим формирование зависимости.

Общая тенденция в изменении характера действия аддиктивных средств при хроническом введении состоит в развитии привыкания к угнетающему действию, как по показателям общего поведения, так и по влиянию на СС. Этот эффект особенно наглядно виден при введении опиатов, а также отмечается при развитии во времени действия барбитуратов, этанола, бензодиазепинов. Сроки формирования толерантности определяются дозой и частотой введения

соединений. Развитие толерантности к тормозному эффекту депрессантов ЦНС демаскирует их облегчающее влияние на СС. Особенность этого действия заключается в гораздо более высокой резистентности к привыканию, активация СС может сохраняться в течение 1-2 месяцев регулярного введения. При частом введении высоких доз кокаина, амфетамина стимулирующий эффект тест-доз снижается и даже извращается.

При отмене наркотиков или введении антагонистов проявляются абстинентные изменения СС, которые могут характеризоваться как увеличением, так и снижением, вплоть до полного подавления, числа оперантных реакций. Высказано предположение, что абстинентная активация отражает процесс формирования наркотической мотивации и связана с адаптивной реакцией, направленной на поддержание «наркотического гомеостаза», основанного на психофизиологическом принципе максимизации положительных эмоциональных состояний. Реакция данного типа характеризуется сенсibilизацией и дофаминопозитивным воздействием и является чувствительной к блокаде опиатных рецепторов. Любопытно сопоставление данной точки зрения с представлениями о роли ассоциативных факторов в сенсibilизации к облегчающему эффекту морфина на СС. После 8 повторных инъекций наркотика, сочетавшихся с сеансами СС в экспериментальной камере, введение изотонического раствора перед опытом с СС ведет к увеличению числа нажатий, сравнимому с эффектом морфина. Эта реакция по сути также является «абстинентной» и отражает индуцирующую роль обстановочных факторов, сенсibilизирующих систему «награды», что, видимо, обусловлено соответствующим усилением «наркотической мотивации». Подавление СС при отмене наркотика отражает более далеко зашедший процесс его вмешательства в мозговые процессы (собственно состояние зависимости), когда нормальная оперантная реакция при подкреплении электростимуляцией награждающих зон уже невозможна в отсутствие привычного наркотического агента. Абстинентная депрессия может развиваться как на фоне сохраненного действия наркотика, так и на фоне толерантности к его облегчающему влиянию на СС или на фоне извращения исходной реакции. В генезе данной формы синдрома лишения предполагается роль трех основных факторов: атрофии эндогенных лигандных механизмов, с рецепторами которых взаимодействует наркотик, истощения нейротрансмиттеров, реализующих «награждающий» эффект стимуляции и реципрокного торможения системы положительного подкрепления в связи с абстинентной активацией системы «наказания».

Третий вариант экспериментов по изучению роли системы положительного подкрепления в эффекте наркотиков состоит в анализе фармакологических влияний на их «гедонистический» эффект, а также в оценке действия повреждающих нейромедиаторные процессы факторов (чаще нейротоксинов). Определенное место занимает также изучение стимулирующего влияния наркотиков на СС при внутримозговых введениях различной локализации. Эти исследования позволили выявить участие пептидергических, катехоламинергических и серотонинергических процессов в

реализации экспериментальной «наркотической эйфории». Данное направление исследований представляет специальный интерес в плане направленного поиска средств, контролирующего тимолептическое действие наркотиков. В этом отношении выделены два варианта фармакологического контроля – селективный и неселективный. В первом случае (например, с помощью опиатных антагонистов при приеме опиоидов) можно блокировать пусковое звено эмоционально-позитивного эффекта. Во втором случае воздействие ориентировано на исполнительный механизм реализации этого эффекта и поэтому не является специфичным для какой-либо определенной группы аддиктивных средств.

Методические аспекты применения модели фармакогенной эйфории в экспериментально-наркологических исследованиях

Экспериментальное моделирование электрической СС мозга в настоящее время достаточно полно отработано и отражено в учебных пособиях. В принципе реакция СС не отличается от любой другой условной инструментальной реакции, при которой животное должно произвести определенное действие для получения подкрепителя. Особенность метода состоит в том, что «подкрепителем» выступает эффект электрической стимуляции специфической области мозга.

Действия для получения электрического подкрепления в виде электрической стимуляции могут быть различны: нажатие на педаль, вращение барабана и т. д. Электростимуляция мозга обычно носит характер фиксированной по числу импульсов или по общей продолжительности воздействия серии. Режим предъявления тока может иметь также свободный характер, то есть продолжительность стимуляции определяется самим животным. Выработка оперантной реакции при локализации электродов в фокусе «награждающей» зоны мозга обычно не представляет сложностей. Как правило, принудительная стимуляция данной точки вызывает активную поисковую реакцию, а случайное совпадение электрической «награды» с оперантной реакцией быстро привлекает интерес животного к необходимой манипуляции. Обычным режимом подкрепления при «педальной» СС является режим постоянного подкрепления, когда каждое нажатие подкрепляется серией импульсов. В специальных исследованиях могут быть использованы и другие режимы подкрепления.

Важной методической деталью является выбор исходного уровня оперантной реакции. Оптимальным является предварительное параметрическое исследование зависимости оперантной реакции от интенсивности электрического раздражения, определяемой по силе тока и частоте импульсов. Как правило, эта зависимость носит «кулообразный» характер, когда в определенном диапазоне интенсивностей частота оперантной реакции возрастает до максимальной, после чего она начинает снижаться. Фаза снижения имеет неоднозначную трактовку. С одной стороны она может отражать авersiveность запредельного раздражения нервной ткани, с другой – может быть связана с возникающими помехами из-за сопутствующих

принудительных двигательных реакций, вызванных стимуляцией. К сожалению, правильно определить истинную причину не всегда возможно. Так, с помощью теста условного вкусового предпочтения оказалось, что при супраоптимальном значении силы тока, когда частота оперантных реакций снижалась, степень предпочтения была выше (Ettenberg A., 1980). Наибольшая информация получается при анализе кривых «сила тока – эффект» как до, так и после введения исследуемого вещества. Если по какой-либо причине не проводится анализ силовых отношений, то в исследуемой группе желательно подбирать раздражения такой интенсивности, чтобы вызывать эквифазную СС, причем она не должна быть ни завышенной, ни заниженной. В первом случае затрудняется выявление активирующего действия соединения на СС, а во втором – угнетающего.

В экспериментально-наркотических исследованиях к настоящему времени сформировалось три основных варианта изучения аддиктивных средств на модели электрической СС мозга: исследование действия наркотиков на СС при однократном введении, исследование действия наркотиков при субхроническом и хроническом введении, исследование различных воздействий, которые могут модулировать гедонистический эффект аддиктивных средств.

Изучение дискриминативных свойств аддиктивных веществ

Способ обучения различению (дискриминации) веществ позволяет оценить их интероцептивные стимульные (сигнальные) свойства, фармакогенное «внутреннее состояние» животных. Метод получил распространение в 70-х гг. XX века, когда проводились параллельные исследования феномена диссоциированного обучения. В отличие от последнего эффекта, при исследовании которого требуются большие дозы психотропных средств и оценивается только обуславливающий компонент, дискриминативное обучение включает в себя последовательно обуславливающий и различительный компоненты (Паткина Н.А., 1984).

Исследования по оценке дискриминативных свойств веществ предусматривают два последовательных этапа:

- обучение различению состояния, вызываемого конкретным веществом. Если эффект обучения не достигается, то делается заключение о том, что животное в данных условиях не различает исследуемое вещество. При достижении эффекта различения создается предпосылка для изучения механизмов стимульных свойств и экспериментальных влияний на дискриминативный контроль;
 - сравнение дискриминативных свойств различных препаратов препаратов (тест «замены»).
- Различие средств, действующих на ЦНС, вероятно, связано с их

психотропным действием. В спектр свойств, определяющих различие веществ, входит эйфоригенное, аверсивное, седативное, и другие виды действия. Доказана четкая дискриминация стимуляции «зон награды» мозга у крыс (Schaefer G.J., Michael R.P., 1985). Для выработки дискриминации состояний, вызываемых препаратами, обычно используют ситуации тройного или двойного выбора. Наиболее часто – это две педали, нажатия на одну из которых подкрепляются только после введения вещества, нажатия на другую – только после введения растворителя. Наиболее широко используемое подкрепление – кормление, в ряде случаев применяют электрический ток (реакция избегания–избавления), предоставление воды, электрическую стимуляцию мозга. Вид подкрепления может иметь существенное значение. Так, при исследовании различия растворов алкоголя разной концентрации от изотонического раствора с подкреплением гипоталамической стимуляцией мозга у крыс DE₅₀ алкоголя оказалась меньше, чем с пищевым подкреплением (De Witte P., 1982).

Существует методика для изучения стимульных свойств препаратов с использованием водного лабиринта (Паткина Н.А., 1984). Метод основан на естественной реакции избегания животными воды путем, доплывания до сухой площадки и вылезания на нее. Он особенно удобен при использовании препаратов, нарушающих пищевое поведение (психостимуляторы) и влияющих на болевую реакцию (анальгетики), то есть при нежелательности применения пищевого или болевого подкрепления.

Эксперименты по дискриминативному контролю у человека основываются на сравнении субъективных ощущений, вызываемых исследуемыми средствами со стимульными свойствами «эталонных» препаратов (Chait L.D., Uhlenhuth E.H., 1986).

Во всех работах по выработке различия обучение продолжается до достижения стабильного критерия 80-100% правильных ответов. Чаще изучают различие препарата и растворителя, при этом дискриминация может изменяться в зависимости от тренировочной дозы препарата и условий опыта, например, при чередовании периодов подкрепления и неподкрепления. Уменьшение тренировочной дозы требует увеличения числа сеансов обучения. При использовании оперантных реакций повышение дозы препарата приводит, наряду с увеличением показателя раздражения, к угнетению выполнения оперантных ответов, однако, показано, что два этих эффекта находятся под контролем различных механизмов (Beardsley P.M., Balster R.L., 1986). Наряду с выработкой различия препаратов от растворителя, исследуется различие одного вещества от другого или даже двух разных доз одного и того же вещества (Colpaert F.C., Janssen P.A., 1986). Показано, что при выработке равной по величине дискриминации одного препарата от другого необходима процедура титрования дозы, так как в зависимости от величины выбранных тренировочных доз веществ изменяется крутизна графиков зависимости различения от дозы.

Тест «замены» используется для выявления сходства отличительных свойств тестируемого вещества с дискриминативными стимулами эталонного препарата, использовавшегося для тренировки. В этих опытах животным,

обученным различать какой-либо эталонный препарат от растворителя, вводят изучаемое вещество. При этом состояние, вызываемое этим веществом, сравнивается с двумя тренировочными состояниями (после введения растворителя и после тренировочного вещества) и ответ животного показывает, к какому из них оно больше приближается. Животные обычно вынуждены выполнять какой-либо ответ, даже если тренируемое состояние значительно отличается от обоих тренировочных. В связи с этим с достаточной степенью достоверности можно говорить о сходстве дискриминативных эффектов препаратов только при высоком проценте (не менее 80%) соответствующих ответов в тесте замены. При изучении неполной генерализации (30-70% ответов) представляется необходимым исследовать другие дозы тестируемого вещества. В ряде случаев с увеличением дозы препарата возрастает процент правильных ответов и можно достигнуть достаточного критерия (90%). Если же улучшения различения не происходит, то неполная генерализация может свидетельствовать о частичном сходстве различительных стимулов препарата, однако может быть и результатом нарушений стимульного контроля, вызванных веществом.

С целью проверки другого предположения крыс обучали различать условия с различными визуальными и тактильными характеристиками и исследовали действие веществ на это различие (Koek W., Slangen J.L., 1984). Были установлены нарушения дискриминативного контроля под влиянием морфина (1 мг/кг) и галоперидола (0,08 мг/кг). Морфин повышал вариабельность ответа, нарушал контроль тренировочного стимула, но не контроль подкрепления. Пентобарбитал (15 мг/кг) нарушал правильность дискриминативного ответа в обеих ситуациях. Авторы делают вывод о возможности нарушений стимульного контроля веществами в больших дозах, как о причине частичной генерализации в тесте «замены». В этой же работе исследовали значение индивидуальных различий между животными. Для этого у крыс, обученных различать определенные сочетания визуального и тактильного стимула, эти сочетания меняли, что приводило к нарушению правильности ответа. При этом у 6 из 8 крыс и визуальные и тактильные стимулы имели равное значение для различия ситуации, у одного животного определяющее значение для дискриминации имело тактильное раздражение, в то же время поведение последней крысы преимущественно контролировалось визуальным раздражителем. Авторы считают, что различия между животными в тесте генерализации могут быть частично связаны с индивидуальными особенностями в относительной важности компонентов дискриминативных стимулов вещества.

Дискриминативные эффекты опиоидов

Опиоиды по сигнальным свойствам можно разделить на 3 группы (Holtzman S.G., 1985):

- опиоиды, сходные по дискриминативным эффектам с морфином или

- фентанилом. Их эффекты блокируются налоксоном и налтрексоном;
- опиоиды, сходные с этилкетациклазоцином и налорфином, дискриминативные свойства которых блокируются высокими дозами антагонистов;
 - опиоиды, похожие по различительным стимулам на фенциклидин. Антагонисты опиатов не устраняют их действие.

Дискриминативные свойства опиоидов отличаются от стимульных эффектов других психотропных средств. Показано отсутствие генерализации на бензодиазепины, психостимуляторы, барбитураты, этанол, галлюциногены (De Rosset S.E., Holtzman S.G., 1986). После выработки различия изотонического раствора хлорида натрия от морфина (подкожное введение) или от фенциклидина (внутрибрюшинное введение) введение этих препаратов в боковые желудочки мозга вызывает генерализацию дискриминативных эффектов. Эти опыты показывают значение центральных эффектов опиоидов для дискриминативного контроля. Внутрижелудочковое введение антагониста опиатов налтрексона устраняло различие подкожной инъекции морфина (Locke K.W., Holtzman S.G., 1985), что считают свидетельством связи стимульных эффектов морфина с опиатными рецепторами перивентрикулярной области мозга.

Доказано, что можно выработать толерантность к дискриминативным эффектам опиатов. После субхронического воздействия возрастающих доз морфина у мышей толерантность к его анальгетическому эффекту была выражена значительно сильнее, чем к дискриминативному действию. В этих же опытах определяли $рA_2$ налоксона по антагонизму с дискриминативными и анальгетическими эффектами морфина. Было установлено, что $рA_2$ налоксона в разных болевых тестах не отличается друг от друга, в то же время $рA_2$ налоксона по дискриминативному эффекту был достоверно меньше. Эти результаты свидетельствуют о различии механизмов дискриминативного и болеутоляющего эффектов морфина. Действительно, обезболивающие эффекты анальгетиков выявляются только на фоне боли, в то же время боль не требуется для выявления их дискриминативных стимульных свойств.

Наибольшая толерантность к дискриминативным стимульным свойствам морфина развивается, если исследование приостанавливают на время повторных введений наркотика (Sannerud C.A., Young A.M., 1987). Если же исследование не прекращают, то добавочные инъекции морфина могут даже увеличить чувствительность к его различительным стимулам, что связывают с возможным увеличением биологической значимости действия морфина (Gaiardi M., Bartoletti M., 1986), поскольку крысы с выработанной зависимостью от морфина более чувствительны к его подкрепляющим эффектам по тестам выработки условного предпочтения места и внутривенному самовведению.

Методы оценки физической зависимости

Особенностью синдрома зависимости (синдром отмены, лишения, абстиненции) от наркотических препаратов является то, что он оценивается не

по прямой реакции на фармакологическое средство, а по последствию, то есть поведенческим, физиологическим и биохимическим сдвигам в организме, которые возникают после прекращения введения этого средства.

Способы оценки физической зависимости (ФЗ), так же как и приемы изучения и учета проявлений синдрома отмены (СО), довольно разнообразны. Параллельно с образованием ФЗ может развиваться изменение реакции организма на фармакологическое (наркотическое) средство, которое носит характер уменьшения эффекта (толерантность, привыкание) или усиления эффекта (сенситизация, сенсибилизация). Таким образом, исследование феномена ФЗ является, по сути, частным случаем фундаментальных исследований в фармакологии, направленных на выявление механизмов адаптивных реакций организма в ответ на фармакогенные изменения физиологических функций. Очевидно, что стимулом для адаптивной реакции организма на наркотик является присутствие последнего у фармакорепцептора и взаимодействие с ним. В связи с этим методология индукций ФЗ определяется в первую очередь техническими возможностями создания постоянной и управляемой концентрации наркотика в области субстрата первичной фармакологической реакции.

В настоящее время в экспериментальной практике применяется ряд методов индукции, которые, в основном, были разработаны в 70-х годах прошлого века и используют в качестве объекта преимущественно лабораторных грызунов. В случае системного введения эти методы можно сгруппировать следующим образом: регулярное принудительное порционное введение наркотиков (внутрь, п/к, в/м, в/в и т.д); инъекции в форме депо-суспензий; имплантация таблеток, резервуаров с наркотиком, осмотических мини-помп; постоянные инфузии в/в, в/а, в/б через имплантированные канюли; потребление наркотика с питьевой водой или с кормом. В виде болюсных микроинъекций или микроинфузий с помощью осмотических мини-помп исследуемое вещество может подводиться к заданной области мозга или в систему желудочков. В общем виде интенсивность ФЗ будет зависеть от разовой и суммарной дозы наркотика, частоты его введения, а также от способа провокации СО. Адаптивные реакции, которые являются основой проявлений СО, видимо, развиваются уже при первом контакте с наркотиком. Острая опиатная зависимость как на клеточном, так и на поведенческом уровне вне связи с проявлениями толерантности может быть выявлена при дотаточной дозе опиатного антагониста (Вальдман А.В., Бабаян Э.А., 1988).

Оценка ФЗ, независимо от способа ее индукции, производится с помощью двух способов: отмены (полная или временная) поддерживающей дозы наркотика; введения антагониста. У грызунов опиатный абстинентный синдром (АС) оценивают путем наблюдения за поведением животных, помещая их в индивидуальные камеры. Условно можно выделить два типа проявлений АС: симптомы, которые могут легче учитываться количественно за период наблюдения и симптомы, которые обычно оценивают в альтернативной форме. К первым относят характерные выпрыгивания из камеры («прыжковая активность», попытка побега), «зарывание» в опилки на полу камеры,

отряхивания всего тела (феномен «отряхивания мокрой собаки»), встряхивания головы, лап, характерные эпизоды стучания зубами, изменение горизонтальной и вертикальной двигательной активности, поведение чистки (груминг). В альтернативной форме регистрируют секреторные реакции (слюноотечение, слезотечение, ринорея, диарея), птоз, сенсibilизацию к тактильным раздражителям, эрекцию, эякуляцию и вылизывание гениталий.

Для более объективной количественной оценки СО предлагается регистрировать альтернативные симптомы в дискретные интервалы времени (например, в 10-минутные отрезки) и при наличии данного симптома оценивать его одним баллом. Предлагают также интегрированную версию количественной оценки, при которой все симптомы регистрируют альтернативно, а затем отмечают количество животных в процентах с данными симптомами. На основе подобной регистрации десятка симптомов выявляют средний поведенческий показатель (McCarthy P.S., Metcalf G., 1982). Однако следует учесть, что разные проявления АС не нарастают линейно при усилении ФЗ, а могут происходить качественные изменения структуры поведения. Например, «рецессивные» симптомы типа отряхиваний уступают место «доминантным» типа выпрыгивания.

Вместе с оценкой АС по рассмотренным характерным поведенческим проявлениям отмена может анализироваться по более «точечным» симптомам. Так предлагается определять среднеэффективные концентрации раствора хлорида натрия, которые при в/бр введении вызывают «корчи» (Von Voigtlander P.F., Lewis R.A., 1983). В периоде лишения снижаются пороги реакций на электрические и механические ноцицептивные раздражения, обостряются аверсивные реакции при электростимуляции мозга. В качестве критерия СО может быть использовано повышение АД и понижение ректальной температуры, усиление агрессивности, рост содержания кортикостероидов в плазме крови.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что экспериментальное изучение наркоманий является динамично развивающейся областью современной медицинской и биологической 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 к использованию 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 заключение следует отметить, что успешное решение этих проблем возможно только при углубленном мультифакторном подходе.

Исследование действия наркотических средств у человека

Изучение способности фармакологических средств вызывать пристрастие началось в 30-х – 40-х годах XX века на основе теоретической предпосылки о ведущей роли в генезе злоупотребления физиологической зависимости, возникающей при повторном контакте с наркотическим веществом и проявляющейся комплексом нарушений психических и физиологических функций, образующим характерный СО. Эта концепция была общепринятой и на ее базе строились экспериментальные модели для изучения механизма наркоманий и прогноза аддиктивного потенциала новых соединений не только опиатного типа, но и седативных средств, транквилизаторов, снотворных, алкоголя. Однако открытие опиоидов, обладающих антагонистическими свойствами опиоидов агонистов-антагонистов, показало, что существует диссоциация между способностью нарушать физиологические функции при отмене хронически вводимого фармакологического вещества и вызывать абстинентный, психологический дискомфорт, сочетающийся с влечением к препарату.

В настоящее время на базе современных достижений экспериментальной и клинической наркологии ясно, что аддиктивные свойства присущи веществам, имеющим, по крайней мере два фармакологических эффекта: эйфоригенный и подкрепляющий. Оказалось, что способность вызывать физиологическую зависимость не является ни достаточной, ни необходимой для того, чтобы быть эквивалентной понятию «аддиктивная способность». Применяемые в исследованиях на человеке методы отражают два направления в изучении аддиктивного потенциала. Первая группа методов основана на традиционном анализе физической зависимости и ориентирована на выявление у исследуемого вещества способности имитировать эффект наркотика у зависимого от него субъекта. Вторая группа методов базируется главным образом на оценке субъективных и подкрепляющих эффектов наркотика. В первом случае исходят из того, что подавление СО наркотика исследуемым веществом указывает на его аддиктивные свойства, тогда как во втором делается акцент на изменении настроения, эмоционального состояния, анализе эйфоригенного эффекта и его сравнимости по интенсивности и структуре с аналогичным эффектом стандартного наркотика.

Оценка физической зависимости у человека

Разработка методов оценки физической зависимости базируется на теоретическом допущении, что способность вызывать данное состояние эквивалентна аддиктивному потенциалу фармакологических средств. При этом исследователи исходят из того, что АС сопровождается психологическим дискомфортом, и когда больной осознает, что этот дискомфорт может быть устранен наркотиком, появление абстинентной симптоматики становится индуктором поведения «поиска наркотика». Известно, что ряд веществ (кодеин, героин, метадон, меперидин, пропоксифен и др.) вызывает морфиноподобную

физическую зависимость с АС, который провоцируется опиатными антагонистами или отменой инъекций наркотика. Количественная оценка тяжести АС была разработана в основном в 30-40-х гг. прошлого века. Первоначально АС оценивали по градуальной шкале интенсивности как слабый, умеренный, выраженный и тяжелый. Слабый АС проявляется зевотой и секреторными нарушениями (слезотечение, ринорея, потливость), умеренный – мышечным тремором, расширением зрачков, «гусиной кожей», анорексией, а при выраженном отмечалась одышка, беспокойство, бессонница, повышение АД. Тяжелый АС определяется при наличии рвоты, диареи, снижении массы тела. В последующем эта шкала была приведена в более удобную для количественной оценки форму и модифицирована. В соответствии с этой шкалой учитывают две категории признаков: альтернативные, которые регистрируют только по наличию или отсутствию (тремор, потливость и т.п.), и градуальные, которые изменяются по выраженности по сравнению с контролем (исходное состояние при стабилизированной дозе опиата – изменения дыхания, АД, массы тела, калоража потребляемой пищи). Признаки, которые имеют незначительную или умеренную интенсивность и возникают сравнительно рано, в течение первых 24 часов после отмены наркотика, оцениваются в 1 балл. Более тяжелые симптомы с более поздним латентным периодом получают трехбалльную оценку. Непосредственно для оценки исследуемого вещества был разработан тест замены, при котором состояние больного стабилизируется подбором дозы этого вещества, а оценка его активности проводится путем сравнения с дозой морфина, эквивалентной по действию эффективной дозе заменителя. Более оперативным для выявления перекрестной зависимости является тест подавления АС при однократном введении морфиноподобного вещества. С помощью шкалы для почасовой оценки СО определяют его выраженность, начиная с 24 до 30 ч после прекращения приема наркотика. Полученные за это время данные позволяют предсказать выраженность СО в последующие часы (с 31-го по 40-й). Таким образом, при введении препарата на 30-м ч после отмены можно оценить его эффект в сравнении с прогнозируемым. В последующем этот тест был изменен на «суточный тест замены». Исследуемое вещество или плацебо вводили вместо морфина на протяжении трех очередных инъекций. В данном случае больной испытывает меньший дискомфорт, связанный с отменой наркотика, а врач может оценить эффект нескольких введений исследуемого вещества.

Наиболее выраженный эффект по влиянию на авersiveность состояния отмены оказывают соединения морфиноподобного типа. Важно, что выявляется диссоциация между физиологическим выражением АС и интенсивностью субъективного дискомфорта и тяги к наркотику. Подобную диссоциацию можно наблюдать при введении некоторых лекарственных средств, применяемых для купирования СО, например, клонидина. Недостатком «суточного теста» является то, что показатели, характеризующие тяжелый АС и имеющие наибольшую значимость по шкале (рвота, беспокойство, тремор), развиваются только к концу первых суток и достигают максимума позднее,

поэтому итоговая оценка тяжести АС является несколько заниженной. Кроме того, способность веществ подавлять АС зависит от поддерживающей дозы препарата, в частности парциальные опиатные агонисты проявляют морфиноподобные свойства при суточной поддерживающей дозе морфина 60, но не 240 мг. Эффективность налорфина как агента, провоцирующего АС, при незначительной ФЗ от морфина, значительно меньше, чем у налоксона, что может объясняться его агонистическими свойствами. Иначе говоря, при незначительной степени опиатной зависимости тест подавления СО может быть недостаточно специфичен.

К способам оценки ФЗ относится и метод непосредственной выработки синдрома зависимости от исследуемого вещества. Этот метод представляется наиболее спорным с позиций этики и безопасности для здоровья испытуемых. Тем не менее, разработаны «короткие прямые тесты», при которых испытуемые получали в течение 18-20 дней исследуемое вещество с последующим десятидневным введением плацебо и новым циклом введения вещества (новая, доза, или путь введения или новое соединение). Эффект отмены в период получения плацебо оценивали по специальным шкалам, позволяющим определить оценку испытуемым нового вещества как опиатного или неопиатного, силу его действия и «приемлемость» (по тимолептическому действию), а также распознавание АС.

Одним из ключевых элементов оценки аддиктивного потенциала веществ, обладающих свойствами опиатных антагонистов, является количественное определение выраженности антагонистической активности. Большие дозы налорфина и, особенно, налоксона способны вызвать АС на том этапе, когда он не выявляется еще при отмене наркотика. Вместе с тем эффективность налорфина отчетливо зависит от тяжести ФЗ: антагонист менее эффективен при стабилизации на суточной дозе 30 мг, чем при дозах 120-240 мг. Налоксон существенно активнее, чем налорфин, при любых стабилизирующих дозах. В исследованиях по схеме выработки физиологической зависимости он не вызывает опиоидных субъективных эффектов, миоза, отмена налоксона после хронического введения не ведет к АС, а способность провоцировать СО морфина в 7 раз выше, чем у налорфина.

ФЗ при хроническом введении парциальных агонистов профадола и пропирама имеет морфиноподобный характер, и СО провоцируется налорфином, сопровождается дискомфортом и влечением к веществу. Вместе с тем профадол и пропирам не могут заменить морфин у лиц с выраженной опиатной зависимостью и способны, хотя и в меньшей степени, чем налорфин, провоцировать СО морфина. Эти данные указывают на парциальный агонистический характер действия данных соединений. Действительно, у больных, получающих суточную дозу морфина 240 мг, парциальные агонисты «смещают» его с рецепторов, но не имитируют его внутреннюю активность и «преципитируют» АС. Если же больной стабилизирован на суточной дозе 60 мг, внутренней активности парциального агониста хватает на воспроизведение

эффекта морфина, который в данной дозе оккупирует меньшее число рецепторов и вызывает более слабый агонистический эффект. В такой ситуации парциальный агонист ослабляет абстинентную симптоматику.

Оценка субъективных и подкрепляющих эффектов наркотиков у человека

Для количественной оценки субъективного эффекта наркотиков используются структурированные вопросники, содержащие перечисление типичных для данной группы наркотиков ощущений и переживаний, возникающих после приема препарата. На основе подобного исследования могут быть получены три типа сведений: во-первых, перечень наличных симптомов, характерных для данного вида наркотика; во-вторых, идентификация исследуемого вещества на основе сопоставления вызываемых им субъективных эффектов с наркотиками других групп (опиаты, барбитураты, марихуана, амфетамин и т.п.) или индивидуальными наркотиками данного типа (например, различными опиоидами), действие которых ранее переживалось испытуемыми; в-третьих, степень «привлекательности» психотропного эффекта наркотика, основанная на субъективной оценке вызываемых им эмоционально-позитивных состояний. Итоговая оценка результатов включает также и объективные данные, регистрируемые опытным наблюдателем, который при известном навыке довольно точно оценивает характерный для различных классов наркотиков поведенческий синдром с его специфическим соматовегетативным проявлением, а также выраженность наркотической эйфории при ее экспрессии в поведении.

Важным условием успеха подобного исследования является определенный опыт испытуемого в приеме наркотических препаратов. Поэтому такие исследования проводятся на лицах, с наркоманическим анамнезом. В исследовательском центре в Балтиморе (США) уже достаточно длительное время проводятся систематические исследования подобного рода на заключенных с опытом немедицинского применения лекарств при их добровольном участии (Jasinski D.R., Kenzie L., 1985; Jasinski D.R., Preston K.L. 1987). Для оценки субъективных эффектов используется вопросник, позволяющий характеризовать эффект однократной дозы опиатного соединения. Испытуемый должен ответить на 4 вопроса. Первый определяет, испытывал ли он действие какого-либо вещества или нет. При ответе на второй вопрос он должен определить, действие какого из ранее употреблявшихся веществ напоминает эффект исследуемого соединения (опиат, кокаин, барбитурат, алкоголь, амфетамин и т.д.). Далее испытуемый должен отметить субъективные ощущения, которые возникали после введения вещества (зуд, релаксацию, возбуждение, нервозность, сонливость, опьянение и т.д.). Наконец, в последнем вопросе испытуемого просят определить, насколько понравились ему эффекты вещества (не понравились, понравились незначительно, умеренно,

сильно и очень сильно). Параллельно на аналогичный вопросник отвечает наблюдатель, сообщая свою оценку внешне видимых проявлений фармакологического эффекта. Около 90% испытуемых определяют морфин при подкожном введении в дозе 20 мг. Помимо указанного вопросника субъективные эффекты оцениваются с помощью опросника центра по изучению наркоманий обычно в его сокращенном варианте, содержащем 40 вопросов. Ответы испытуемых систематизируются по 3 шкалам: MBG (морфин-бензедриновая группа), которая оценивает эйфоризирующий эффект; PCAG (пентобарбитал-хлор-промазин-алкогольная группа), оценивающая апатическую седацию, и шкала LSD, оценивающая дисфорический эффект наркотика..

В каждом конкретном исследовании используются и оригинальные методы измерения эмоционально-позитивного эффекта наркотика и его интенсивности. Так, испытуемый может определить силу позитивного (или аверсивного) ощущения на аналоговой визуальной шкале длиной 200мм с обозначением нейтрального эффекта в центре и позитивным и негативным действием в противоположных направлениях шкалы. С помощью аналогичных шкал по 100мм могут быть охарактеризованы отдельные параметры субъективных переживаний: силы действия, ощущение тепла, легкости, удовлетворения, вкусовых ощущений и т.д. (Nemeth-Coslett R., Henningfield J.E., 1986). Испытуемому могут быть предоставлены списки из типовых субъективных эффектов характерных для данной группы наркотиков и предложено ранжировать их по выраженности на основании собственных ощущений. Тимолептический эффект наркотиков может оцениваться и по известным в психиатрии шкалам типа «Профиль состояний настроения» и т.д.

Морфин и другие агонисты (кодеин, героин, меперидин, метадон) вызывают эмоционально-позитивное состояние, что отражается в кумуляции баллов по шкале эйфории опросника ARCI. Измерения по шкале PCAG (седация, усталость, сонливость, опьянение) не дают постоянных и воспроизводимых данных. Некоторые парциальные агонисты типа пропирама и профадола, а также бупренорфин, способны вызывать дозозависимое увеличение количества баллов по шкалам, седации и дисфории (последняя включает, например, такие симптомы как скачка мыслей, раздражительность, невозможность сосредоточиться, иллюзии, галлюцинации и др.).

Изучение опиоидов с использованием схемы Балтиморского позволило объективизировать сравнительную оценку известных и новых соединений и прогнозировать их аддиктивный потенциал в целом и его выраженность при различных путях введения. В соответствии со стандартной схемой исследования были определены агонист-антагонистические свойства и оценен аддиктивный потенциал болеутоляющих средств цирамадола, нефопана, проведено сравнительное исследование роли «мю»-, «каппа»- и «сигма»-рецепторов в генезе наркотической эйфории у человека (Kumog K.M., Naertzen Ch., 1986). Наряду с оценкой субъективных эффектов наркотиков в исследовании их действия у человека продемонстрировано собственно подкрепляющее действие. Подобно тому, как это делается в опытах на

животных, подкрепляющий эффект выявляется на моделях инструментального поведения как в ситуации выбора, так и при использовании собственно оперантных реакций. Метод выбора заключается в том, что испытуемому предлагают выбрать одну из двух (или нескольких) капсул, отличающихся только по своей окраске. Эффект содержимого капсулы регистрируется как с помощью объективных, так и субъективных показателей. В последующем испытуемым предлагают выбрать одну из капсул, действие которых уже было испытано. Таким образом, оценка подкрепляющего эффекта производится по реакции выбора. Последняя может быть реализована также в ситуации в/в самовведения, когда работа с одним манипулятором ведет к инъекции наркотика, а с другим – растворителя (Fishman M.W., Schuster Ch.R., 1982). Может предлагаться выбор между наркотиком и денежным вознаграждением (Mello N.K., Mendelson J.H., 1981), разными дозами одного и того же препарата (Bickel W.K., Higgins S.T., 1986).

Достоинствами метода выбора является его простота, дешевизна, отсутствие необходимости частого и продолжительного введения лекарств, возможность сравнивать эффект вещества и плацебо, а также различных доз того же вещества, позволяет оценивать физиологические и психологические эффекты веществ, не влияя на итоговое предпочтение испытуемого.

В изучении действия наркотиков у человека применяются также инструментальные методы, аналогичные СВ у животных. Прямая оценка подкрепляющего эффекта выявляет сходные закономерности во влиянии фармакологического фактора на оперантные характеристики поведения. Несмотря на то, что метод позволяет прямо оценить подкрепляющий эффект наркотика, у человека, он имеет недостатки. Так длительное повторное введение вещества создает высокий уровень риска формирования пристрастия к потенциальным аддиктивным веществам. Кроме того, метод технически сложен.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что имеется хорошее соответствие между результатами исследования аддиктивного потенциала у животных и у человека, что, вероятно, обусловлено гомологичностью тех процессов, которые подлежат оценке в случае анализа стимульных, эйфорических и подкрепляющих эффектов наркотиков.

ГЛАВА 3

ПАТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Механизмы цитотоксичности морфина в организме

Психотропную активность наркотических препаратов необходимо рассматривать как констелляцию множества эффектов. Целесообразно выделить специфические эффекты наркотика на центральную нервную систему – психоактивация (обычно опосредована взаимодействием со специфическими рецепторами) и неспецифические, тесно связанные с его токсичностью, – депрессия. В процессе формирования наркомании как болезни токсические эффекты наркотических веществ начинают играть все более заметную роль. Этому способствуют как постепенная аккумуляция лекарства в организме при его длительном применении, так и развитие толерантности, вынуждающей человека, страдающего наркотической зависимостью, вводить все более возрастающие дозы для достижения желаемого психического состояния. В этих условиях «мишенью» для неблагоприятных эффектов наркотика становятся не только нейроны, но и другие клетки организма. Именно токсическое поражение и функциональная недостаточность жизненно важных органов являются причиной снижения резистентности к агрессивным факторам внешней среды, преждевременного старения и смерти больного наркоманией. Повреждение головного мозга и хронический токсикоз наряду с физической зависимостью от наркотика лежат в основе распада личности и глубоких изменений поведения, характерных для развернутых форм заболевания.

Наркотическое вещество, попадая в организм в токсических дозах, оказывает влияние на многие органы и ткани. В одних клетках оно связывается со специфическими рецепторами, в других – превращается в более активные метаболиты, а третьи подвергаются воздействию изменений гормонального статуса. Таким образом, неблагоприятное влияние наркотического лекарства может реализовываться на уровне рецептора (на поверхности клетки-мишени), опосредоваться продуктами его метаболизма (внутриклеточная токсичность) или являться результатом его центрального действия, т. е. избыточного образования и секреции биологически активных веществ, например катехоламинов. Чаще всего картина соматического поражения на фоне приема наркотиков представляет собой сочетание всех трех возможных путей их влияния на организм, а преобладание одного из них определяется длительностью наркотизации, особенностями химической природы и метаболизма лекарства и способности клеток органа-мишени к адаптации.

Ранее считалось, что морфин сам по себе малотоксичен, а соматическая патология у опийных наркоманов связана с введением кустарных препаратов, в состав которых входят токсикогенные примеси. Сравнительно недавно установили возможность синтеза морфина в организме млекопитающих, что ставит вопрос о роли этого вещества как естественного медиатора нервной передачи, опосредованной опиоидными рецепторами. Однако, концентрация

эндогенного морфина в ткани головного мозга не превышает 1 пмоль/г (Kosterlitz H. W., 1987), а в спинномозговой жидкости составляет от 2 до 340 фмоль/мл (Cardinale G., Donnerer J., 1987). В тоже время после подкожной инъекции морфина в дозе 5 мг/кг его концентрация в ткани мозга достигает 180 нг/г, а в плазме крови – примерно 1мкг/мл (Jahannesson T., Wood L., 1964), т.е. превышает эндогенные уровни на 3-5 порядков. В этом случае на передний план выходят побочные, в том числе токсические эффекты лекарства. Изучение фармакодинамики морфина показало, что он примерно одинаково распределяется в различных органах, причем в тех тканях, где он активно метаболизируется (печень, почки), концентрация связанных форм на 1-2 порядка превышает уровни свободного наркотика (Woods L., 1954). Через 4 ч после инъекции в дозе 30 мг/кг в большинстве органов выявляют свободный морфин в концентрации от 6 до 12 мкг/г, а в желчи содержание связанных форм достигает 7 мг/мл. Хотя в нервной ткани морфин избирательно не накапливается, признаки толерантности к нему могут сохраняться в течение года даже после однократного введения, а конъюгированные с биомолекулами продукты метаболизма радиоактивно-меченного морфина в концентрации 10-20 нг/г обнаружены в мозге через три недели после однократной инъекции (Misra A. L., Mitchell C. L., 1971).

В организме приблизительно 45% дозы морфина экскретируется в виде морфин-3-глюкуронида, примерно 0,3% – как морфин-6-глюкуронид (Narcotic Drugs: Biochemical Pharmacology, 1971). Кроме этого, образуется морфин-3-эфирное производное сульфата. Около 7% дозы морфина претерпевает N-деметилование неспецифическими монооксигеназами микросом и экскретируется в виде норморфина. В экспериментах *in vitro* показана возможность превращения морфина в катехольные производные, которые затем метилируются. Морфин способен взаимопревращаться в реакциях О-метилирования – деметилирования. Наконец, в катализируемой морфин-6-дегидрогеназой реакции он окисляется до морфинона.

Признаки поражения печени наблюдаются уже в первые часы после однократного введения морфина лабораторным животным. При внутрибрюшинной инъекции крысам 50 мг/кг наркотика активность сывороточных аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) возрастала в 3-4 раза через 1 ч после начала опыта (Correia M. A., Wong J. S., 1984). Интересно, что рассасывание липидных включений в гепатоцитах происходит, несмотря на продолжающееся распространение наркотика в организме из имплантированной таблетки. Напротив, обратная эволюция алкогольного ожирения печени наступает только после прекращения приема этанола.

Некоторые данные свидетельствуют в пользу центральных механизмов ожирения печени под действием морфина. Во-первых, введение морфина в желудочек мозга в дозах от 20 до 100 мг/кг через 16 ч приводит к 1, 6, 4-кратному возрастанию активности сывороточной АЛТ (Needham W., Schuster L., 1981). Аналогичный эффект наблюдается также и при инъекции синтетического опиоидного пептида D-Ала²-Мет-энкефалина. Во-вторых,

повышение уровней трансаминаз полностью блокируется гипofизэктомией (Chang Y.Y. H., Ho J. K., 1979). Таким образом, повреждающие эффекты морфина могут быть опосредованы его активирующим действием на гипofизарно-адреналовую секрецию. Известно, что однократные дозы морфина стимулируют кортикальный ответ надпочечников за счет гиперсекреции АКТГ. При этом морфин способствует выбросу до 50% запасов адреналина надпочечников в течение 24 ч после введения (Thureson-Klein A., Wang-Yang J., 1978). На фоне инъекции мышам резерпина или β -адреноблокатора пропранолола эффекты морфина на активность АЛТ уменьшаются примерно на 50%, хотя α -адреноблокатор дибензилин не оказывал влияния на активность данного фермента (Needham W. P., Schuster L., 1981).

В ткани печени потенцирование токсических свойств морфина происходит в результате окисления цитохромом Р-450 в микросомах и морфин-6-дегидрогеназой в цитозоле. Продукты микросомальной активации морфина пока не идентифицированы. Имеются данные, что индуктор цитохрома Р-450 фенобарбитал способствует более заметной утечке АЛТ и АСТ из клеток печени в плазму крови, а ковалентное связывание дигидроморфина с белками зависит от концентрации O_2 и НАДФ·Н (Correia M. A., Wong J. S., 1984). Однако, в опытах других исследователей (Needham W. P., Schuster L., 1981) влияние индукторов и ингибиторов цитохрома Р-450 на токсичность морфина не подтвердилось.

LD₅₀ для продукта морфин-6-дегидрогеназной реакции – морфинона – на порядок ниже, чем его метаболического предшественника. Морфинон образуется при дегидрировании оксигруппы фенольного кольца молекулы морфина в 6-м положении. Японские исследователи, используя культуру гепатоцитов, рассмотрели вопрос об относительной роли цитохрома Р-450 и морфин-6-дегидрогеназы в токсичности морфина (Ohno Y., Nagamatsu K., 1988). В присутствии 0,5 мМ морфина жизнеспособность гепатоцитов снижалась до 7% от исходного уровня за 30 мин инкубации, а внутриклеточная концентрация восстановленного глутатиона (GSH) уменьшалась в 5,4 раза. Оба процесса были нечувствительны к ингибиторам цитохрома Р-450, однако значительно замедлялись налоксоном и налтрексоном, которые являются конкурентными ингибиторами морфин-6-дегидрогеназы. Налтрексон замедляет скорость образования норморфина, глюкуронида морфина и продукта конъюгации морфинона GSH. Обнаружена связь между уменьшением внутриклеточной концентрации GSH и накоплением продукта его конъюгации с морфином. Важность морфин-6-дегидрогеназы для гепатотоксичности морфина подтверждает и тот факт, что при введении крысам морфинона *in vivo*, налоксон не оказывает защитного действия (Nagamatsu K., Ohno Y., 1986).

Восстановленный глутатион играет особую роль в детоксикации морфинона, так как этот метаболит легко реагирует с SH-группами белков с образованием ковалентной связи. Через 1 ч после введения морфинона (0,15 ммоль/кг) крысам концентрация GSH в печени снижалась на 60%, что совпадало с резким повышением активности сывороточных трансаминаз. Исследуя способность различных производных морфина уменьшать

концентрацию GSH в печени, ряд исследователей пришли к заключению, что токсичность морфина связана с 3-окси-N-метилморфиновой структурой в составе его молекулы (Correia M. A., Wong J. S., 1984).

Вместе с предполагаемыми свойствами метаболитов морфина, несущих электрофильные участки, необратимо связываться и повреждать биомолекулы, имеющие витальное значение для клетки, необходимо учитывать, что свободнорадикальные формы могут действовать как инициаторы ПОЛ мембран. Этому процессу способствует и резкое уменьшение содержания GSH в результате метаболизма лекарства. GSH имеет важное значение для клетки как компонент системы неспецифической резистентности, в том числе антиокислительной защиты. Одна из основных функций GSH состоит в поддержании оптимального соотношения восстановленных SH-групп белков и их окисленных дисульфидных форм (Соколовский В.В., 1998). SH-группы входят в активный центр многих ферментов и рецепторов, в том числе опиоидных, как существенный для их функции компонент (Nagamatsu K., Kido Y., 1987). GSH в реакции, катализируемой глутатион-S-трансферазой, связывает и нейтрализует многие соединения, несущие электрофильные участки и поэтому являющиеся сильными окислителями. Этот процесс представляет собой путь неокислительного метаболизма токсичных веществ, которые в итоге экскретируются в мочу в виде меркаптуровых кислот. Антирадикальные свойства GSH связаны с его способностью непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами с образованием малоактивных радикалов глутатионила (GS). В результате предотвращается инициация цепи реакций ПОЛ. Кроме того, как кофактор глутатионпероксидазы GSH участвует в восстановлении перекисей липидов и H_2O_2 , в результате чего блокируется возможность радикалов и рост новых цепей в процессе ПОЛ.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что снижение концентрации GSH при введении морфина можно рассматривать как истощение неспецифических защитных ресурсов клетки и появление условий для развития неконтролируемых перекисных процессов, ведущих к деградации биомембран. Уменьшение внутриклеточных запасов GSH ниже порогового уровня, которым считается 25% от пиковой физиологической концентрации, приводит к резкой активации ПОЛ. Показано, что введение диэтилмалеата, вызывающего резкое уменьшение содержания GSH в печени, увеличивает летальность мышей от морфинона и морфина (Nagamatsu K., Kido Y., 1982). Если при дозе морфинона 30 мг/кг через 24 ч выживало 100% животных, то на фоне введения диэтилмалеата, который сам по себе не был токсичен, все мыши погибали. Аналогично при дозе морфина 400 мг/кг через 24 ч выживали 7 мышей из 10, а на фоне диэтилмалеата – 4 из 10.

Нейрохимические механизмы развития опиийной наркомании

Опиийная наркомания является одной из самых распространенных в структуре контингента наркоманов, вследствие чего изучением ее патогенетических механизмов занимается большое количество исследователей.

Опиоиды относятся к группе пептидных нейротранмиттеров. Важным составляющим опиоидной нейромедиаторной системы являются соответствующие рецепторы. Обозначение отдельных классов опиоидных рецепторов – μ , κ и δ – определяется названием определенного лиганда (Fox A., 1995). Так μ -рецепторы обозначены в соответствии с высоким сродством к агонисту морфину, а κ -рецепторы чувствительны к кетоциклазоцину. Опиоидные рецепторы входят в семейство метаботропных. Передача информации внутрь нейрона осуществляется при этом путем модуляции различных систем вторичных мессенджеров, в первую очередь, аденилатциклазной. Самыми изученными путями передачи внутриклеточного сигнала с участием опиоидных рецепторов являются модуляция активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, потенциалзависимых кальциевых и калиевых каналов. Все названные пути передачи информации предполагают участие G-белков. Вторым по важности путем передачи внутриклеточного сигнала при активации опиоидных рецепторов следует считать фосфатидилинозитидный или инозитолфосфатный цикл. Фосфоинозитиды являются важнейшими компонентами нейрональной мембраны. Стимуляция опиоидных рецепторов приводит к активации фосфолипазы C через гуаниннуклеотидсвязывающий белок. Фосфолипаза C индуцирует гидролиз фосфатидил-4,5-дифосфата (трифосфоинозитид). При этом образуются два важнейших продукта – диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Оба вещества являются вторичными мессенджерами. Диацилглицерол – это мощный эндогенный активатор протеинкиназы C. Этот фермент, также как и циклонуклеотидзависимые протеинкиназы, фосфорилирует регуляторные белки и тем самым изменяет физиологическую активность клетки. Инозитол-1,4,5-трифосфат стимулирует выброс кальция из внутриклеточных депо. Кальций, являющийся вторичным мессенджером, оказывает влияние на активность клетки через систему кальций-кальмодулинзависимых протеинкиназ (Головко А. И., Коноплин Д. А., 2000).

Нейрохимические механизмы развития зависимости от наркотиков базируются в основном в стволовых и лимбических структурах мозга, т. е. тех его областях, где располагается так называемая система подкрепления. Данная система участвует в процессах регуляции эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизиологического тонуса и поведения человека в целом. В рядах экспериментах было выявлено, что если животному после вживления микроэлектродов в эти зоны дать возможность произвольно раздражать их электрическим током, то оно будет делать это безостановочно в течение длительного времени – вплоть до полного истощения. Несомненно, что психоактивные вещества, обладающие наркотическим потенциалом, т.е. способные привести к развитию зависимости, таким же образом воздействуют на указанные системы подкрепления, активируя их, влияя на метаболизм нейромедиаторов в них.

Данные многочисленных исследований убедительно доказывают, что именно влияние наркотиков на нейрохимические процессы в мозге являются основой развития синдрома зависимости. При этом массивное воздействие

наркотических препаратов приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем мозга, однако далеко не все такие нарушения имеют связи с развитием синдрома наркотической зависимости. Изучение механизмов действия наркотических препаратов показало, что каждый из них имеет свой фармакологический спектр влияния. Но у всех веществ, способных вызывать синдром зависимости, есть общее звено фармакологического действия – это характерное влияние на катехоламинавую нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в системе подкрепления.

Введение наркотиков в организм приводит к интенсивному выбросу нейромедиаторов группы катехоламинов из депо, а, следовательно, к значительно более сильному возбуждению системы подкрепления. Такое возбуждение нередко сопровождается положительными эмоциональными проявлениями. Свободные катехоламины подвергаются действию ферментов метаболизма и быстро разрушаются. Повторные приемы наркотиков приводят к истощению запасов нейромедиаторов, что проявляется недостаточно выраженным возбуждением системы подкрепления при поступлении «нормального» импульса. Клинически это выражается в снижении настроения, ощущении вялости, слабости, в виде эмоционального дискомфорта. Прием наркотического вещества на таком фоне вновь вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов из депо, что временно компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается субъективным ощущением улучшения состояния, эмоциональным и психическим возбуждением. Однако свободные катехоламины вновь быстро разрушаются, что приводит к дальнейшему уменьшению их содержания, ухудшению психоэмоционального состояния и соответственно к стремлению вновь использовать наркотик. Данный порочный круг лежит в основе формирования психической зависимости от наркотических препаратов. Описанные механизмы являются ведущими, но им сопутствуют многие другие расстройства функций мозга и поведения. Длительное употребление наркотиков приводит к развитию дефицита нейромедиаторов, уже угрожающего жизнедеятельности организма. В качестве механизма компенсации этого явления выступают усиленный синтез катехоламинов и подавление активности ферментов их метаболизма.

Таким образом, стимулируемый очередным приемом наркотиков выброс катехоламинов и их ускоренное разрушение сочетаются с компенсаторно-усиленным синтезом этих нейромедиаторов. Формируется ускоренный кругооборот катехоламинов. Теперь при прекращении приема наркотика усиленного высвобождения катехоламинов из депо не происходит, но сохраняется их ускоренный синтез. Вследствие изменения активности ферментов в биологических жидкостях и тканях (главным образом в мозге) накапливается дофамин. Именно этот процесс обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома – высокой тревожности, напряженности, возбуждения, подъема артериального давления, увеличения частоты пульса, появления других вегетативных расстройств. Иными словами,

описанные выше изменения нейрохимических функций мозга формируют физическую зависимость от наркотических препаратов.

Уровень дофамина в крови четко коррелирует с клинической тяжестью абстинентного синдрома. Превышение его вдвое против исходного сопровождается картиной тяжелого абстинентного синдрома, а при превышении в три раза, как правило, развивается острое психическое состояние. В динамике ремиссии у больных со сформированной физической зависимостью наблюдаются типичные колебания уровня дофамина: в начальном ее периоде он несколько повышен, затем, как правило, опускается ниже нормы. Очевидно, дефицит дофамина в подкрепляющих структурах мозга является основой остающегося патологического влечения к наркотикам и высокой вероятности рецидива заболевания. В течение ремиссии у больных зафиксированы биохимические корреляты так называемой «сухой абстиненции», когда на фоне длительной ремиссии временно возвращаются симптомы абстинентного синдрома – бессонница, тревога, раздражительность, боли. В этих случаях зафиксировано спонтанное повышение уровня дофамина в крови, что соответствует нейрохимическим механизмам абстинентного синдрома.

Важная роль в реализации действия наркотиков принадлежит таким биологически активным веществам, как эндогенные опиаты пептидной и непептидной природы, участвующие в механизмах боли и эмоциональных и мотивационных процессах. Кроме этого, имеют значение состояние серотонинергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем. Однако расстройства деятельности этих систем не обнаруживают четкой корреляции с развитием синдрома зависимости, хотя они, несомненно, определяют некоторые симптомы заболевания. Нужно также учитывать тесную функциональную взаимосвязь всех нейрохимических систем мозга. Изменение деятельности одной из них неизбежно ведет к расстройству других. Именно поэтому для разработки новых эффективных средств лечения наркологических заболеваний следует выделить первоначальное, ведущее звено патологии. Идентичность основных механизмов развития зависимости и ее клинических проявлений в динамике различных наркологических заболеваний указывает на принципиальное единство биологических механизмов всех форм химической зависимости. Общее звено в механизме фармакологического действия психоактивных веществ – влияние на катехоламиную, в частности дофаминовую, нейромедиацию в системе подкрепления головного мозга. Именно оно обуславливает способность вызывать синдром зависимости. Следует подчеркнуть, что каждое химическое вещество, прием которого приводит к формированию синдрома зависимости, помимо общего для всех таких веществ действия, вызывает свои особые, частные фармакологические эффекты. Совокупность этих частных и общих для всех наркотиков эффектов и определяет специфику клинической картины, характерную для той или иной формы наркомании.

Одним из важнейших компонентов формирования пристрастия является активация церебральной системы вознаграждения (Bailey K., 2004). Центральное звено этой системы – дофаминергические нейроны A10 вентральной области

покрышки, а также проекции этих нейронов в прилежащее ядро и в префронтальную кору (Nutt D., 1996). Тоническая активация системы вознаграждения медируется высвобождающимся в прилежащем ядре дофамином через D₁- и D₂-рецепторы. К нейроанатомическим субстратам системы награды относят также голубоватое пятно, миндалину, околотоводопроводное серое вещество, латеральный гипоталамус и др. В регуляции функциональной активности дофаминергической мезолимбической системы вознаграждения принимают участие опиоидные рецепторы всех трех типов. μ - и δ -опиоиды активируют дофаминергические нейроны A10 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.) (Wenger T., Moldrich G., 2003). Активация дофаминергической мезолимбической системы награды связана с μ - и δ_1 -опиоидными рецепторами, а δ_2 -агонисты могут инициировать эффекты вознаграждения и без участия дофаминовой нейротрансмиссии. Считается, что дофаминергический мезолимбический путь – общая мишень для веществ, влияющих на мотивации (аддиктивные или наркотгенные агенты).

В процессе формирования опиной наркомании важное место отводится изменениям опиоидных рецепторов, дезинтеграции связей «опиоидные рецепторы-системы вторичных посредников», нарушению дофаминергических нейромедиаторных систем. В последние годы внимание ученых привлекает и другие нейрохимические системы, нарушения которых могут стать важным элементом патогенеза опиной наркомании. Например, есть сведения о вовлечении в механизмы толерантности к опиатам каскада «N-метил-D-аспартатные рецепторы - оксид азота» (Pasternak G., Kolesnikov Y., 1995). Участие N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA) в механизмах толерантности к опиатам доказывается способностью антагонистов названных рецепторов модулировать состояние толерантности. В этом плане проявляют активность и агенты, тропные к участку связывания глицина. Места рецепции глицина в пределах NMDA-рецепторов играют важную роль в регуляции указанных нервных окончаний. Модуляция нейрональной активности посредством рецепторов N-метил-D-аспартата предполагает участие протеинкиназы C, оксида азота и системы циклического гуанозинмонофосфата (McBride W., Murphy J., 1999). Есть данные о способности ингибиторов NO-синтазы и гуанилатциклазы влиять на толерантность к опиатам (Bhargava H., 1995). Одной из структур головного мозга, вовлеченных в развитие толерантности и физической зависимости, считается голубое пятно. Предполагается, что в нем в период формирования абстинентного синдрома, активация NMDA нейромедиаторных систем происходит за счет усиления экзоцитоза глутамина, а этот процесс, в свою очередь, медируется κ -

опиоидными рецепторами. Менее определенно можно говорить о роли NMDA-рецепторов в модуляции систем вознаграждения при опиной наркомании.

Имеется ряд работ, посвященных изучению влияния однократного и длительного введения морфина на уровень различных медиаторов в мозге (Виницкая А. Г., Курбат М. Н., 2005; Головкин А. И., Конопкин Д. А., 2000). Обнаружено, что уровень норадреналина увеличивается после однократного введения морфина. Хроническая морфиновая интоксикация 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 D₁ рецепторов (Shippenberg T., Elmer G., 1998). Изменений содержания серотонина в мозге при однократном введении морфина не обнаружено, выявлено только незначительное увеличение его за счет усиления обмена медиатора (Swift R., 1999). Выявлено, что при однократном введении морфина большинство нейронов ретикулярной формации перестают реагировать на микроионофоретические аппликации серотонина. Хроническая морфиновая интоксикация приводит к снижению содержания серотонина в различных структурах мозга. Кроме этого, блокаторы серотонинергических рецепторов ослабляют подкрепляющие свойства морфина (Carboni E., Ascuas E., 1989). Однократное введение морфина вызывает снижение высвобождения ацетилхолина из синаптических терминалей и блокирует его действие на нейроны-мишени. Выявленные эффекты постепенно исчезают по мере повторения инъекций морфина (Domino E., 1979).

Несмотря на выявленное в ходе экспериментов многообразие форм влияния морфина на медиаторные механизмы головного 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 острого введения морфина, так и синдрома отмены наркотика. Несомненно, изменения обмена медиаторов, наблюдаемые при хроническом введении опиатов, служат основой деятельности функциональной системы потребления морфина. Однако этим не исчерпываются нейрхимические механизмы морфиновой интоксикации.

Обмен свободных аминокислот (АК) нервной ткани также является объектом тщательного изучения многих исследователей. Это объясняется не только исключительной ролью АК как источников синтеза биологически важных соединений, таких, как белки, пептиды, некоторые липиды, ряд гормонов, биогенных аминов и др. Аминокислоты участвуют в синаптической передаче, в осуществлении межнейрональных связей в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Поэтому несомненный интерес представляют сведения об особенностях обмена свободных АК и их производных в различных отделах головного мозга при экспериментальной морфиновой наркомании. Такие исследования были выполнены на кафедре

биохимии и в лаборатории медико-биологических проблем наркологии Гродненского государственного медицинского университета (руководитель – профессор В.В. Лелевич). Установлено, что характер нарушений обмена свободных АК в ЦНС зависит от функциональной региональности головного мозга, дозы и сроков введения морфина, а также сроков абстиненции.

Важным элементом патогенеза опиатной наркомании являются изменения генома, индуцируемые аддиктивными веществами. При этом отмечается экспрессия различных кластеров генома, касающихся рецепторов, ионных каналов, ферментов метаболизма нейромедиаторов, белков различной функциональной направленности и специализации. Нарушения экспрессии генома выявлены для G-белков, ферментов трансдукторных систем – аденилатциклазы, NO-синтазы, протеинкиназ, белков пластического обмена и систем детоксикации (Numan S., Lane-Ladd S., 1998). На фоне наркотической интоксикации имеет место модуляция генов основных структурно-метаболических комплексов клетки, что проявляется в формировании специфических клинических симптомокомплексов. Так, изменения экспрессии м-РНК препроэнкефалина в околопроводном сером веществе коррелирует с симптомами абстиненции, а системы м-РНК-мускариновые рецепторы M_2 в области сосудодвигательного центра могут иметь отношения к формированию вегетативной картины отмены опиатов (Zhang L., Buccafusco I., 1998).

Центральные механизмы формирования опиатной зависимости рассматривают и с другой, функциональной позиции, которая не противоречит, а скорее дополняет вышеприведенные исследования. 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 молекулярногенетических до нейрофункциональных.

Токсическое поражение и функциональная недостаточность жизненно важных органов часто являются причиной снижения резистентности к агрессивным факторам внешней среды, преждевременного старения и смерти больных наркоманией.

Таким образом, токсические эффекты наркотика могут реализоваться на уровне рецептора, опосредоваться продуктами его метаболизма или является

результатом его центрального действия. 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.

Метаболические нарушения при морфиновой интоксикации

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. 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. 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. Эти данные позволили воспроизвести реально развивающую 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. Следует учитывать, что

ПАВ – это ксенобиотики и высокоактивные соединения с физико-химической структурой, обуславливающей их выраженную липофильность и реакционную способность в биологических средах, мембранах и субклеточных образованиях. 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». Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют об изменении структурной и функциональной иерархии в различных системах организма при хронической интоксикации ПАВ и формировании нового, в отличие от физиологического, наркоманического гомеостаза (НГ).

Специфическая картина НГ зависит от целого ряда переменных: фармако-химических свойств ПАВ, различных структур мишеней, длительности употребления ПАВ, индивидуальных особенностей реактивности организма и др. Исследование НГ позволили выделить ряд важных для практической и теоретической наркологии положений о сущности и фундаментально-прикладном значении этого особого физиолого-биохимического состояния организма в условиях систематического приема наркотиков. НГ формируется постепенно в процессе хронического потребления наркотика, представляя собой вначале нормальную физиологическую, затем переходную предпатологическую и далее – патологическую ответную реакцию организма на химическую агрессию извне. Формирование НГ проходит в своей структуре несколько фаз, тесно связанных с режимом потребления наркотика, исходной и трансформированной толерантностью. Фазы НГ ассоциируют со стадиями адаптиогенеза в условиях химической нагрузки и отражают общие этапы адаптационно-приспособительных перестроек наиболее уязвимых систем организма. НГ имеет в своей структуре новое концентрационное и функциональное соотношение компонентов прежнего нормального гомеостаза. При этом восстановление нормального гомеостаза достигается теперь только в присутствии привычного наркотика или его заместителя, а максимально нарушенный гомеостаз наблюдается в период наркотической абстиненции. Сформировавшиеся новые структурные звенья НГ составляют патогномичный наркологическому заболеванию биохимический синдром. Они отражают одновременно последствия наркотизации и составляют основу физической зависимости, её биологическую сущность. НГ имеет качественные и количественные отличия при злоупотреблении разными наркотиками, а также индивидуальные особенности, связанные с различиями биохимической конституции и адаптационных способностей.

Ниже рассмотрены эффекты морфиновой интоксикации на основные обменные процессы организма.

Эффекты морфина на белковый и аминокислотный обмен

Однократное введение морфина уменьшает скорость синтеза белка в печени и почти не изменяет ее в мозге (Retz K., Steele M., 1982), при этом синтез белка тормозится на этапе элонгации полипептидной цепи. Ряд

исследователей (Сушкова В.В., Стогний Н.А., 1992) отмечают, что при введении животным морфина (внутримышечно, от 5 до 100 мг/кг в сут в течение 5 нед) у них почти в два раза увеличивается удельная радиоактивность белков в сыворотке крови и скелетных мышцах. При этом биосинтез белка в мозге под действием морфина усиливается на 32, а в почках на 17%. При исследовании начального этапа биосинтеза белка в печени крыс, показано, что непродолжительное введение морфина (1% раствор, 30 мг/кг массы в сут, 6 дней) сопровождается угнетением общего уровня аминокислотирования т-РНК смесью ¹⁴C-аминокислот на 24% (Гулый М.Ф., Синицкий Н.А., 1992).

Выявлены изменения содержания свободных аминокислот и их производных в коре больших полушарий головного мозга крыс при однократном внутрибрюшинном введении различных доз морфина (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2002). Наибольшие изменения наблюдаются при введении наркотика в дозе 10 мг/кг. При этом увеличивается концентрация глутамина, фенилаланина, орнитина и уменьшается – глицина, таурина, аланина, серина и треонина (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2001). Повышается на 10% общее количество нейротрансмиттерных аминокислот с одновременным увеличением отношения возбуждающие/тормозные аминокислоты. При введении морфина в дозе 20 и 40 мг/кг для большинства изученных аминокислот эти изменения исчезали (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2001). В мозжечке изменения пула свободных аминокислот носят дозозависимый характер и наиболее проявляются при введении морфина в дозе 10 и 20 мг/кг. При назначении 10 мг/кг наркотика увеличивается уровень аланина, изолейцина и снижается – глутаминовой кислоты. При 20 мг/кг повышается концентрация метионина и орнитина и падает – аспарагиновой кислоты, глутамин и цистеиновой кислоты (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2001). В таламусе при острой морфиновой интоксикации наблюдаются наиболее выраженные изменения содержания свободных аминокислот, которые носят противоположный с мозжечком характер. При всех дозах вводимого морфина (10, 20 и 40 мг/кг) наблюдается увеличение уровня глутамин, аспарагиновой кислоты, цистин, лейцин и треонин.

Хроническое введение морфина в течение семи суток сопровождается повышением уровня аспартата в коре больших полушарий на 54% и значительным (на 75%) снижением концентрации глутаминовой кислоты (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2002). В стволе головного мозга крыс при этом выявлено снижение уровня глутамата на 38%, повышение концентрации таурина и глицин (Виницкая А.Г., Курбат М.Н., 2005). В мозжечке в аналогичных экспериментальных условиях обнаружено повышение уровня глутамата на 28%, а также увеличение содержания аланина и глицин. Увеличение сроков введения морфина до 14 сут сопровождается сохранением снижения содержания глутамата в коре больших полушарий (на 74%) (Виницкая А.Г., Курбат М.Н., 2005; Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2002). В стволе мозга крыс в аналогичных экспериментальных условиях выявлено достоверное увеличение концентрации глутамин и глицин при снижении уровня аспартата (Виницкая А.Г., Курбат М.Н., 2005). Активация синтеза глутамин в

нервной ткани может свидетельствовать о защитной реакции организма по уменьшению токсической продукции ионов аммония, которая активируется во время некоторых интоксикаций (Petroff O.A., Rothman D.L., 1999). В мозжечке при хроническом введении морфина этими же авторами обнаружено увеличение уровня аланина на фоне снижения содержания аспартата. Накопление аланина, вероятно, свидетельствует о его активном синтезе в глиальных клетках, где он аккумулируется как дополнительный энергетический субстрат для нейронов (Bedford J.J., Leader J.P., 1992; Sibson N.R., Dhankhar A., 1998). Хроническое введение морфина в течение 21 сут сопровождается наиболее выраженными изменениями содержания нейроактивных аминокислот в отделах мозга крыс по сравнению с более короткими сроками наркотизации. В коре больших полушарий концентрация глутамата значительно ниже контроля на фоне повышения уровня аспартата (на 38%) (Виницкая А.Г., Курбат М.Н., 2005). В стволе головного мозга этими же исследователями показано снижение уровня глутамата и аспартата (на 16 и 34% соответственно), увеличение уровня таурина (на 69%) и глицина (на 306%). В мозжечке при этом снижение уровня глутамата и глицина произошло на фоне увеличения концентрации аспартата (на 142%).

Нарушения липидного обмена при введении морфина

При инъекции крысам морфина (5 -100 мг/кг, внутримышечно, в течение 5 нед) биосинтез липидов в тканях, оцениваемый по включению в них 2-¹⁴С-глицина, изменяется неодинаково (Сушкова В.В., Стогний Н.А., 1992). При этом удельная радиоактивность общих липидов сердца, мозга и скелетной мышцы возрастала по сравнению с контролем на 42, 44 и 129% соответственно.

В другой серии экспериментов на мышах через 16 ч после введения морфина (100 мг/кг) активность сывороточной АСТ возрастала в 6,5 раза, что совпадало с началом микровезикулярной жировой инфильтрации гепатоцитов (Needman W., Schuster L., 1981). К 48 ч от начала опыта эти изменения захватывали все клетки печени, а, начиная с 69 ч, происходило постепенное восстановление нормальной морфологической картины.

Установлено, что при хроническом введении морфина крысам (в течение 7 сут, в возрастающих дозах от 20 до 40 мг/кг массы, внутрибрюшинно) в печени увеличивается содержание общих липидов, холестерина, фосфолипидов, триацилглицеринов и лизофосфатидилхолина при одновременном снижении количества фосфатидилхолина (Селевич М.И., Лелевич В.В., 1998). В этих же условиях через сутки после отмены наркотика большинство показателей липидного обмена приходило к норме, за исключением лизофосфатидилхолина и фосфатидилхолина, уровень первого был повышен, а второго - снижен.

Введение животным морфина в течение 7 сут (20-40 мг/кг массы, внутрибрюшинно) приводит к снижению в мозжечке количества фосфатидилэтаноламина, кардиолипина и повышению в нем уровня фосфатидилхолина и холестерина. При этом в стволе мозга понижается

концентрация фосфатидилэтаноламина. В аналогичных условиях в коре больших полушарий снижается уровень общих липидов и холестерина (Селевич М.И., Лелевич В.В., 1997). Другими авторами (Гулый Н.М., Сеницкий В.М., 2001) показано, что при хронической морфиновой интоксикации в составе фосфатидилхолина ткани мозга практически отсутствуют такие насыщенные жирные кислоты, как каприловая, тридециловая, миристиновая, пентадециловая, арахидовая, глицерофосфатидная и бегеновая. Уровень пальмитиновой и стеариновой кислот уменьшался на 21 и 17% соответственно. Авторами сделан вывод, что выявленные нарушения связаны с активацией перекисного окисления липидов в данных экспериментальных условиях (Гулый Н.М., Сеницкий В.М., 2001). В синапсомембранной фракции мозга мышей, зависимых от морфина, снижалось включение ^{14}C -холина в фосфатидилхолин, свидетельствующее о замедлении биосинтеза данной фракции фосфолипида в нервной ткани. Некоторые исследователи отмечают, что в головном мозге крыс с физической зависимостью от морфина и при синдроме отмены возрастает активность кальцийзависимой фосфолипазы C (Powell C., Connolly A., 1991). Авторы считают, что ионы Ca^{2+} и фосфолипаза C участвуют в патогенезе физической зависимости от морфина. Рядом авторов было показано, что морфин влияет на текучесть липидного бислоя в мембранах нервных клеток как *in vivo*, так и *in vitro* (Третьякова Т.А., 1980).

Влияние морфина на функционирование ГАМК- шунта

Однократное введение морфина в дозе 10 мг/кг оказывает на крыс легкое возбуждающее действие. При этом в мозжечке наблюдается достоверное угнетение активности NAD^+ - зависимой изоцитратдегидрогеназы (на 27%) и ГАМК-аминотрансферазы (на 29%). В таламусе крыс, получавших морфин в дозе 10 мг/кг, наблюдали достоверное угнетение активности сукцинатдегидрогеназы (на 16%) на фоне активации NAD^+ -зависимой изоцитратдегидрогеназы (Лелевич В.В., Абазид Х., 2005).

При однократном введении крысам морфина в дозах 20 и 40 мг/кг наблюдается снижение двигательной активности, наиболее выраженное при введении максимальной дозы препарата. В мозжечке животных, получавших наркотик в дозе 20 мг/кг, было отмечено снижение активности ГАМК-аминотрансферазы и NAD^+ - зависимой изоцитратдегидрогеназы (на 32 и 29% соответственно). Введение крысам морфина в дозе 40 мг/кг привело в таламусе к значительному угнетению активности ГАМК-аминотрансферазы, NAD^+ - зависимой изоцитратдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и дегидрогеназы янтарного полуальдегида (Лелевич В.В., Абазид Х., 2005), что свидетельствует о наиболее выраженном снижении оборота субстратов в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и уменьшении активности ГАМК-шунта.

Хроническое (7- суточное) введение морфина приводит к активации ГАМК- трансаминазы в стволе и таламусе (на 54 и 19% соответственно) (Виницкая А.Г., Абазид Х., 2005). Увеличение сроков введения наркотика до 14 сут сопровождается значительным повышением в стволе мозга активности

НАД⁺ - зависимой изоцитратдегидрогеназы (на 268%), а в таламусе отмечается параллельное увеличение активности дегидрогеназы янтарного полуальдегида (на 21%). Назначение морфина в течение 21 сут приводит к угнетению в стволе головного мозга активности сукцинатдегидрогеназы (на 30%) на фоне повышения активности НАД⁺ - зависимой изоцитратдегидрогеназы (на 58%) (Виницкая А.Г., Абазид Х., 2005).

Через 1 сут после отмены морфина в коре больших полушарий крыс выявлено снижение активности сукцинатдегидрогеназы и ГАМК-трансаминазы по сравнению с контрольными особями (Абазид Х., Лелевич В.В., 2005). В стволе головного мозга при этом обнаружено увеличение активности сукцинатдегидрогеназы. При увеличении срока отмены морфина до 3-х сут в коре больших полушарий повышалась активность дегидрогеназы янтарного полуальдегида и сохранялась низкая активность сукцинатдегидрогеназы. На фоне 7- суточной абстиненции в коре больших полушарий крыс нормализуется активность ГАМК- трансаминазы и дегидрогеназы янтарного полуальдегида, активность сукцинатдегидрогеназы при этом остается пониженной (Абазид Х., Лелевич В.В., 2005).

Сравнение полученных результатов при хронической морфиновой и алкогольной итоксикациях показало, что в обоих случаях наблюдаются сходные изменения параметров метаболизма ГАМК. Полагают (Виницкая А.Г., Лелевич В.В., 1997), что при развитии физической зависимости от этих наркотических соединений включаются аналогичные механизмы компенсации недостатка субстратов ЦТК за счет минорного ГАМК-шунта.

Таким образом, введение морфина в организм сопровождается существенными изменениями обмена веществ у экспериментальных животных. Выраженность изменений при этом определяется дозой вводимого наркотика и формой морфиновой интоксикации. Необходимо отметить, что нарушения метаболизма в организме животных при введении морфина выявляются при всех основных формах наркомании – однократном введении, хронической интоксикации и морфиновом абстинентном синдроме.

ГЛАВА 4

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Наркотические препараты являются для организма соединениями, не имеющими трофической и энергетической ценности. При попадании в организм они взаимодействуют со стереоспецифическими рецепторами, определяющими фармакологический эффект наркотиков (Панченко Л.Ф., Теретимена Н.Н., 2002). Последние существенно изменяют обмен веществ не только в нервной ткани, но и в клетках всего организма (Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2000). Важным моментом взаимодействия наркотиков с клеточными компонентами являются их ассоциация с биологическими мембранами. Данный процесс в основном зависит от растворимости веществ в липидной фазе, однако следует учитывать их транспортный аспект через мембранные структуры. Все наркотики, в большей или меньшей степени, взаимодействуя с мембранами клеток и клеточных органелл, изменяют их морфофункциональные свойства (Майский А.И., Ведерникова Н.Н., 1982). Важным типом эффектов наркотиков является их влияние на ключевые звенья метаболизма. В первую очередь, здесь следует отметить изменение под влиянием наркотиков углеводно-энергетического обмена. Причем характер данных эффектов зависит не только от типа наркотического препарата, но и от длительности его воздействия (Лелевич В.В., Селевич М.И., 1999). Опиаты ингибируют окислительное фосфорилирование в митохондриях, что приводит к снижению энергетического потенциала клетки (Гегенава Г.П., Чистаков В.В., 1975). Кроме установления самого феномена ингибирования опиатами окислительного фосфорилирования, показано также, что этот процесс обусловлен блокированием активности одного из ферментов данной системы – адениннуклеотидтрансферазы. В нескольких разрозненных работах уже отмечались некоторые эффекты морфина на углеводный обмен. Однако для выяснения механизмов этих отклонений, их регуляторных особенностей, оценки их значимости в суммарной картине патохимических изменений, индуцируемых морфином, необходима дальнейшая конкретизация исследований, изучение ряда сопряженных показателей.

Дозозависимые эффекты однократного введения морфина на состояние гликолиза и ПФП в печени

Назначение морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг массы тела приводит к активации ключевых ферментов гликолиза в печени (табл. 3.1). Активность ГК при этом статистически значимо повышается на 55% ($p < 0,01$), а ГЛК – на 36% ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. Одновременно при этом отмечается увеличение скорости лимитирующего фермента гликолиза – ФФК на 31% ($p < 0,02$).

Таблица 3.1 Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в печени крыс при острой морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
ГК	2,77 ± 0,19	4,30 ± 0,45*	3,13 ± 0,35	3,06 ± 0,30°
ГЛК	6,63 ± 0,71	9,01 ± 0,82*	5,31 ± 0,61°	7,98 ± 0,80 ^Δ
ФФК	9,14 ± 0,59	12,02 ± 0,80*	9,77 ± 0,90	9,65 ± 1,40
ПК	71,75 ± 7,54	84,62 ± 7,81	96,75 ± 6,08*	92,80 ± 8,77
ЛДГ	164,5 ± 6,25	234,2 ± 10,4*	228,8 ± 8,84*	231,6 ± 23,7*

Примечание: здесь и в таблицах 3.2 – 3.7

* - статистически значимые различия с контролем,

° - статистически значимые различия со 2-ой группой,

Δ - статистически значимые различия с 3-ей группой

Синхронное изменение активности трех вышеперечисленных ферментов свидетельствует о повышении поточной скорости гликолиза в печени на фоне однократного назначения морфина в дозе 10 мг/кг. Выявленные эффекты в определенной степени могут быть обусловлены повышением содержания глюкозы в данных экспериментальных условиях (табл. 3.2). Уровень глюкозы в печени у особей 2-ой группы имеет тенденцию к повышению, увеличиваясь на 21% ($p>0,05$) в сравнении с контролем. Данный эффект морфина может являться следствием либо активизации распада гликогена в печени, либо повышением доставки сюда глюкозы по кровеносной системе. Последнее предположение подтверждается статистически значимым увеличением содержания глюкозы в сыворотке крови на фоне назначения наркотика в дозе 10 мг/кг (табл. 3.3).

Таблица 3.2. Содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в печени крыс при острой морфиновой интоксикации

СУБСТРАТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
Глюкоза	8,46 ± 0,76	10,27 ± 0,64	5,04 ± 0,52*°	6,17 ± 0,59*°
Г-6-Ф	0,30 ± 0,025	0,32 ± 0,029	0,19 ± 0,021*°	0,27 ± 0,030 ^Δ
Пируват	0,15 ± 0,011	0,224 ± 0,013*	0,230 ± 0,012*	0,172 ± 0,021 ^Δ
Лактат	1,78 ± 0,15	2,08 ± 0,19	1,84 ± 0,27	1,60 ± 0,18

Это согласуется с данными о повышении профиля гликемии у животных при назначении аналогичной дозы морфина (Лелевич В.В., Селевич М.И., 1999). Однако увеличение уровня гликемии у особей 2-ой группы отмечается при неизменном содержании инсулина в сыворотке крови (табл. 3.3). Такое соотношение данных взаимосвязанных между собой параметров, в известной степени, можно объяснить изменением тиреоидного статуса. При острой морфиновой интоксикации содержание тироксина в сыворотке крови резко возрастает, увеличиваясь в 2,6 раза в сравнении с контролем (табл. 3.3). Это согласуется с данными других авторов о стимуляции секреции гормонов щитовидной железы при однократном введении морфина, о чем свидетельствовало наличие зон резорбции во многих фолликулах, обилие секреторных гранул в апикальной части тироцитов, увеличение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума (Bakalska M., Denkova R., 1994). Характерно, что гипертироксинемия у животных 2-ой группы наблюдается на фоне пониженного содержания тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в сыворотке крови (табл. 3.3). Уменьшение уровня ТСГ может являться следствием ингибирующего влияния морфина на биосинтез белка, что подтверждается потенцированием данного эффекта при увеличении дозы вводимого наркотика (табл. 3.3). Морфин в дозе 10 мг/кг не изменяет активность ПК, повышая скорость лактатдегидрогеназной реакции.

Таблица 3.3 Содержание глюкозы и гормонов в сыворотке крови крыс при острой морфиновой интоксикации

ПОКАЗАТЕЛЬ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
Глюкоза (ммоль/л)	5,01 ± 0,32	6,38 ± 0,45*	5,08 ± 0,43	4,03 ± 0,42°
Инсулин (пмоль/л)	44,7 ± 7,32	43,5 ± 6,90	32,0 ± 6,28	21,3 ± 3,72*°
T ₄ (ммоль/л)	134,1 ± 13,0	353,2 ± 40,6*	392,4 ± 50,7*	273,5 ± 40,5*
T ₃ (нмоль/л)	1,12 ± 0,26	1,20 ± 0,16	1,54 ± 0,20	2,06 ± 0,17*
ТСГ (мкг/мл)	19,0 ± 2,30	10,1 ± 1,45*	6,8 ± 0,65*	6,2 ± 0,84*°
ТТГ (мМЕ/л)	0,43 ± 0,07	0,47 ± 0,08	1,05 ± 0,12*°	1,70 ± 0,25*°Δ

Содержание Г-6-Ф и лактата у особей 2-ой группы не изменяется, в то же время у них отмечается статистически значимое увеличение уровня пирувата (табл. 3.2). Соотношение полученных результатов с указаниями на угнетение гликолиза в печени при 6-дневном назначении морфина в дозе 30 мг/кг (Гулый М.Ф., Синицкий Н.А., 1992) позволяют сделать заключение, что эффекты данного наркотика на гликолиз определяются длительностью его введения и дозой.

Увеличение количества вводимого морфина до 20 мг/кг приводит к эффектам, отличающимся от таковых у животных 2-ой группы. Активность ферментов начальных реакций гликолиза – ГК, ГЛК и ФФК не отличается от контрольного уровня (табл. 3.1). В то же время она несколько ниже, чем у животных, получавших вдвое меньшую дозу наркотика. Так скорость ГК снижается в сравнении с особями 2-ой группы на 17 ($p>0,05$), ГЛК – на 41 ($p<0,01$), а ФФК – на 19% ($p>0,05$). Изменения ферментативной активности согласуются с трансформацией уровня субстратов гликолиза (табл. 3.2). Содержание глюкозы в печени при этом статистически значимо понижается на 40% в сравнении с контролем, а концентрация Г-6-Ф – на 36%. По аналогии с активностью ферментов, содержание данных субстратов ниже, чем у животных 2-ой экспериментальной группы.

Назначение морфина в дозе 20 мг/кг сопровождается активацией ферментов конечных стадий гликолиза – ПК и ЛДГ (табл. 3.1). Это согласуется с повышением содержания пирувата в данных экспериментальных условиях (табл. 3.2). Снижение содержания субстратов начальных реакций гликолиза у особей 3-ей группы может быть связано с активацией этого метаболического пути в более ранние сроки. Косвенно об этом свидетельствуют данные об активации ферментов гликолиза у животных 2-ой группы, а также повышение содержания пирувата у крыс при увеличении дозы вводимого наркотика. Профиль гликемии при этом статистически значимо не отличается от контрольного уровня, что согласуется со стабильным уровнем инсулина в крови (табл. 3.3). В то же время введение морфина в количестве 20 мг/кг, как и в случае меньшей дозы, сопровождается существенными изменениями функционального статуса щитовидной железы. Содержание тироксина в сыворотке крови повышается в 2,93 раза, а уровень тироксинсвязывающего глобулина снижается на 64% ($p<0,001$). На этом фоне отмечается повышение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в 2,4 раза в сравнении с контрольной группой (табл. 3.3). Хорошо известно стимулирующее действие ТТГ на высвобождение гормонов из щитовидной железы (Уайт А., Хендлер Ф., 1983), что объясняет повышение уровня тироксина в данных условиях.

Введение морфина в дозе 40 мг/кг не приводит к изменению активности большинства изученных ферментов гликолиза в печени (табл. 3.1). Остается повышенной только активность ЛДГ, что свидетельствует об интенсификации анаэробных процессов при острой морфиновой интоксикации. При этом активность ГК понижена в сравнении с особями 2-ой группы, а скорость ГЛК статистически значимо повышена в сравнении с 3-ей группой. Содержание глюкозы в печени понижается на фоне назначения большой дозы наркотика на 27% ($p<0,05$). Уровень Г-6-Ф, пирувата и лактата при этом не отличаются от контроля (табл. 3.2).

Профиль гликемии у животных 4-ой группы соответствует контрольному уровню (табл. 3.3). Данный эффект регистрируется при значительном (на 52%) понижении содержания инсулина в сравнении с контрольной группой. Эти сдвиги отмечаются на фоне изменения функциональной активности щитовидной железы, которая проявлялась и при меньшей дозе наркотика. Так

уровень тироксина и трийодтиронина при назначении большой дозы морфина превышают контрольный уровень, а содержание тироксинсвязывающего глобулина наоборот понижено (табл. 3.3). Увеличение содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови у особей 4-ой группы ассоциирует с повышением уровня тиреотропного гормона гипофиза, который, как известно (Уайт А., Хендлер Ф., 1983), стимулирует их освобождение из щитовидной железы.

Для выяснения роли сопряженных метаболических механизмов в формирование пула глюкозы и Г-6-Ф при острой морфиновой интоксикации нами была определена активность ферментов пентозофосфатного пути и глюконеогенеза (табл. 3.4). Морфин в дозе 10 мг/кг повышает активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы, что согласуется с активацией ряда ферментов гликолиза в данных условиях (табл. 3.1). Увеличение активности ферментов данных метаболических путей отмечается на фоне гипергликемии и стабильного уровня глюкозы и Г-6-Ф в печени. Схожая картина по изменению активности этих ферментов ПФП и гликолиза отмечается при назначении морфина в дозе 20 мг/кг, когда они не отличаются от контрольного уровня. На фоне введения большой дозы наркотика (40 мг/кг) происходит повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и одного из ферментов глюконеогенеза - глюкозо-6-фосфатазы (табл. 3.4). Последний метаболический эффект можно рассматривать как адаптационный, происходящий при пониженном содержании глюкозы в печени (табл. 3.2).

Таблица 3.4. Активность ферментов ПФП и глюкозо-6-фосфатазы в печени крыс при острой морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
Г-6-ФДГ (нмоль/мг/мин)	4,67 ± 0,23	5,76 ± 0,15*	4,96 ± 0,31°	7,18 ± 0,89*Δ
6-ФГДГ (нмоль/мг/мин)	5,54 ± 0,90	5,20 ± 0,43	4,95 ± 0,66	5,15 ± 0,98
Транскетолаза (нмоль/мг/мин)	18,6 ± 1,47	29,2 ± 2,64*	23,0 ± 2,47	25,1 ± 3,04
Гл-6-фосфатаза (мкмоль/мг/час)	0,56 ± 0,044	0,65 ± 0,064	0,72 ± 0,070	0,81 ± 0,069*

Таким образом, морфин при однократном назначении оказывает влияние на состояние гликолиза в печени. Наибольший эффект проявляется при дозе 10 мг/кг и заключается в активации большинства изученных ферментов данного метаболического пути. Одновременно отмечается увеличение активности ферментов окислительной и неокислительной ветвей ПФП. Это, в известной степени, может быть обусловлено повышением содержания глюкозы в крови и, отчасти, в ткани печени в данных условиях. Схожие максимальные изменения

наблюдаются при введении аналогичной дозы морфина в отношении метаболизма нейроактивных аминокислот в коре больших полушарий головного мозга (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2002). Это может быть связано с превалированием при острой морфиновой интоксикации процессов возбуждения и формированием интоксикационного стресса, что подтверждается развитием гипергликемии в данных условиях. Увеличение дозы морфина до 20 и 40 мг/кг не изменяет активность ключевых ферментов гликолиза, понижая содержание глюкозы и Г-6-Ф.

Определенный вклад в формирование вышеперечисленных метаболических изменений вносит гормональный дисбаланс, индуцируемый морфином. Минимальная доза наркотика повышает в крови уровень тироксина, тогда как содержание инсулина не изменяется. Это нарушает нативные межгормональные взаимоотношения, что интегрально проявляется в конкретных регуляторных эффектах на определенные метаболические пути или отдельные ферменты. При увеличении дозы вводимого наркотика выраженность гормональных нарушений в поджелудочной и щитовидной железах возрастает. Однако это не ассоциируется с нормализацией активности ключевых ферментов гликолиза в печени в данных условиях. Следовательно, при действии высоких доз морфина функционируют другие регуляторные механизмы ферментов гликолиза, которые превалируют над гормональными.

Для расшифровки этих механизмов нами были выполнены эксперименты *in vitro* с созданием в гомогенатах печени различных концентраций морфина гидрохлорида. Анализ литературных данных показал, что при внутрибрюшинном введении наркотика крысам в дозах 10-20 мг/кг его содержание в плазме крови составляет 1-2 мкг/мл (Майский А.И., Ведерникова Н.Н., 1982; Чобанов Н.Г., Воронина Т.А., 1995). Исходя из этого, в среде определения активности ферментов были созданы концентрации морфина 1, 10 и 50 мкг/мл. Из всех определяемых ферментов гликолиза прямой эффект морфина проявлялся только в отношении ГЛК. Ее активность при концентрации наркотика 1 мкг/мл составляла 112% от исходной, при концентрации 10 мкг/мл – 89, а при концентрации 50 мкг/мл – 64% ($p < 0,05$). То есть для ГЛК проявляется прямой дозозависимый ингибирующий эффект морфина. Однако эти результаты не согласуются с данными, полученными *in vivo* (табл. 3.1). Активности ГК, ФФК, ПК, Г-6-ФДГ и ЛДГ не изменялись при моделировании с различными концентрациями морфина.

Исходя из вышеизложенного можно сделать, по крайней мере, два заключения. Во-первых, изменение функционирования гликолиза в печени при острой морфиновой интоксикации не является следствием прямых эффектов наркотика на ферменты данного метаболического пути. Во-вторых, учитывая изменения гормонального фона щитовидной и поджелудочной желез при однократном введении морфина, механизмы регуляции гликолиза в данных условиях в меньшей степени включают эндокринную компоненту и вероятно связаны с действием продуктов биотрансформации наркотика в организме.

Влияние острой морфиновой интоксикации на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре

Функциональная и метаболическая роль гликолиза в скелетной мускулатуре отличается от таковой в печени. Это обусловлено различной анатомической локализацией данных тканей в отношении циркуляции соединений экзогенного и эндогенного происхождения и, следовательно, дифференцированным вкладом в поддержание гомеостаза, а также реализацией их специфических функций. Обладая различными регуляторными механизмами метаболизма вообще и гликолиза в частности, эти ткани по-разному отвечают на воздействие тех или иных физиологических или патологических факторов. В литературе имеется немало указаний на поражение печени при опиийной наркомании (Борискин И.В., 2002; Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., 1999). Одновременно при этом отмечаются частые поражения миокарда на фоне приема наркотиков (Оленко Е.С., Скворцов Ю.И., 2001; Солодун Ю.В., Лелюх Т.Д., 1998). Скелетная мускулатура привлекает меньшее внимание исследователей в данном отношении. Однако, с учетом ее значительной удельной массы и метаболической активности данная ткань, несомненно, участвует в формировании патохимических нарушений при действии морфина.

Назначение морфина в дозе 10 мг/кг не изменяет активность ГК, ФФК и ЛДГ в мышечной ткани (табл. 3.5). При этом отмечается активация ПК на 37% ($p < 0,05$) и статистически значимое повышение уровня пирувата в сравнении с контрольной группой (табл. 3.6). Содержание других субстратов гликолиза - глюкозы, Г-6-Ф и лактата - в данных условиях не изменяется. Как отмечалось ранее, у животных 2-ой группы происходит активация ферментов гликолиза в печени при неизменной активности ПК. Таким образом, имеются тканевые различия в проявлении эффектов наименьшей дозы морфина на гликолиз вообще и активность ПК в частности в печени и скелетной мускулатуре. Данный факт может являться следствием ряда причин. Во-первых, морфин метаболизируется, в основном, в печени, где концентрация его связанных форм на 1-2 порядка превышает уровни свободного морфина. Главные конъюгаты наркотика – морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид, а также его метаболиты – норморфин и морфинон – могут оказывать свои регуляторные эффекты. Во-вторых, печень и мышечная ткань обладают индивидуальным изоферментным спектром ПК (Imamura K., Tanaka T., 1982). Мышечный изофермент ПК ингибируется фенилаланином, и данный эффект устраняется внесением аланина и серина (Miller B., Cottan G., 1987). В то же время показано, что морфин в дозе 10 мг/кг повышает содержание фенилаланина, снижая уровень аланина и серина, по крайней мере, в ткани головного мозга (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2004). Наконец хорошо известны особенности регуляции гликолиза в печени и мышечной ткани (Ньюсхолм Э., Старт К., 1977).

Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг сопровождается повышением активности ПК и ЛДГ при неизменной скорости ГК и ФФК (табл. 3.5). Аналогичные эффекты на скорость изучаемых ферментов гликолиза у особей 3-ей группы отмечаются и в печени (табл. 3.1). При этом содержание субстратов в мышечной ткани не отличается от контрольных значений (табл.

3.6). Нормализация содержания пирувата в данной экспериментальной группе согласуется с повышением скорости одного из ферментов его утилизации – ЛДГ.

Таблица 3.5. Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в скелетной мускулатуре крыс при острой морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10 мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
ГК	27,1±3,13	23,8±2,09	28,1±2,39	50,5±4,26* ^{oΔ}
ФФК	134,9±12,0	125,7±8,7	127,5±10,6	177,5±14,1* ^{oΔ}
ПК	899,3±73,9	1232,0±116,2*	1384,2±127,5*	1168,4±96,7*
ЛДГ	384,4±34,9	338,0±27,4	590,8±37,4* ^o	548,8±45,3* ^o

Введение морфина в дозе 40 мг/кг сопровождается наиболее существенными изменениями гликолиза в мышечной ткани. При этом отмечается статистически значимое повышение ГК, ФФК, ПК и ЛДГ (табл. 3.5), что свидетельствует об увеличении поточной скорости данного метаболического пути. При назначении высокой дозы морфина крысы не проявляли повышенной двигательной активности. Поэтому активация ферментов гликолиза в данных условиях не направлена на обеспечение функциональной деятельности мышечной ткани и может быть результатом действия определенных регуляторных метаболических механизмов.

Таблица 3.6. Содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при острой морфиновой интоксикации

СУБСТРАТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10 мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
Глюкоза	6,04±0,59	5,68±0,53	6,29±0,49	6,60±0,57
Г-6-Ф	0,77±0,080	0,63±0,061	0,85±0,074	0,65±0,058
Пируват	0,19±0,013	0,31±0,028*	0,20±0,011 ^o	0,25±0,015*
Лактат	6,11±0,52	6,56±0,54	6,20±0,53	7,92±0,50* ^o

Эффекты острой морфиновой интоксикации на функционирование ПФП в мышечной ткани отличаются от таковых в отношении гликолиза. Назначение морфина в дозе 10 мг/кг не изменяет активность ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП (табл. 3.7). Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг сопровождается повышением активности транскетолазы

при неизменной скорости дегидрогеназных реакций. На фоне тяжелой морфиновой интоксикации (4-ая группа) отмечаются противоположные сдвиги в активности ферментов ПФП.

Таблица 3.7. Активность ферментов пентозофосфатного пути (нмоль/ мг/ мин) в скелетной мускулатуре крыс при острой морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10 мг/кг	3-ья группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
Г-6-ФДГ	2,30±0,22	2,34±0,26	3,12±0,36	1,69±0,15* ^Δ
6-ФГДГ	0,74±0,057	0,69±0,071	0,65±0,069	0,60±0,048
ТК	2,50±0,19	2,27±0,23	4,51±0,37* ^ο	3,51±0,30* ^ο

Активность Г-6-ФДГ при этом статистически значимо снижается в сравнении с контрольной группой, а у 6-ФГДГ отмечается тенденция к снижению ($P>0,05$). В то же время скорость транскетолазной реакции остается выше контрольного уровня (табл. 3.7). Снижение активности Г-6-ФДГ у особей 4-ой группы на фоне активизации ферментов гликолиза (табл. 3.5) можно рассматривать как компенсаторные сдвиги различных путей метаболизма Г-6-Ф (Ньюсхолм Э., Старт К., 1977). Разнонаправленные изменения активности ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП обусловлены, очевидно, индивидуальными механизмами их регуляции (Бароненко В.А., 1988).

Таким образом, при острой морфиновой интоксикации отмечается активация ферментов гликолиза в скелетной мускулатуре, наиболее выраженная на фоне введения большой дозы наркотика. Изменение активности ферментов ПФП при этом носит разнонаправленный характер.

Результаты, обсуждаемые в данной главе, можно представить в виде следующих выводов:

1. Функционирование гликолиза в печени при острой морфиновой интоксикации определяется дозой вводимого препарата (Лелевич С.В., 2004а):

- а) назначение морфина в дозе 10 мг/кг массы тела приводит к увеличению активности ГК, ГЛК, ФФК и ЛДГ, содержания пирувата;
- б) морфин в дозе 20 мг/кг вызывает повышение в печени активности ПК, ЛДГ и уровня пирувата на фоне сниженного содержания глюкозы и Г-6-Ф;
- в) введение морфина в дозе 40 мг/кг сопровождается активацией ЛДГ и понижением уровня глюкозы.

2. Изменение функционирования гликолиза в печени при острой морфиновой интоксикации не является следствием прямых эффектов наркотика на ферменты данного метаболического пути.

3. Однократное назначение морфина приводит к повышению в печени активности ферментов ПФП: при введении наркотика в дозе 10 мг/кг увеличивается активность Г-6-ФДГ и ТК, а при дозе 40 мг/кг - скорость Г-6-ФДГ (Лелевич С.В., Лазарева А.В., 2002).

4. В мышечной ткани только при введении большой дозы морфина (40 мг/кг) отмечается повышение активности ГК, ФФК, ПК и ЛДГ, увеличение содержания пирувата и лактата (Лелевич С.В., 2004б; Лелевич С.В., 2006а). Скорость ферментов ПФП при этом изменяется разнонаправлено: Г-6-ФДГ понижается, а ТК – увеличивается (Лелевич С.В., 2006б).

5. Нарушение эндокринной функции поджелудочной и щитовидной желез на фоне острой морфиновой интоксикации носит дозозависимый характер. Содержание инсулина в сыворотке крови снижается при максимальной дозе наркотика. Повышение уровня тироксина, трийодтиронина и снижение содержания ТСГ определяется дозой вводимого наркотика (Лелевич С.В., 2006в).

ГЛАВА 5

СОСТОЯНИЕ ГЛИКОЛИЗА И ПФП В ПЕЧЕНИ И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Механизмом специфического действия наркотиков является их взаимодействие с соответствующими рецепторами в клетках ЦНС и формирование клинических эффектов. Однако, интегрально оценивая влияние наркотиков на организм, необходимо учитывать два важных, по нашему мнению, аспекта. Во-первых, это многочисленные патохимические изменения в периферических тканях, выраженность и направленность которых зависит от вида наркотика и длительности его действия. Несомненно, эти метаболические отклонения играют немаловажную роль в механизмах формирования наркоманий, тяжести клинических проявлений и развитии многочисленных висцеропатий. Во-вторых, с учетом спектра потребляемых наркотических средств, их кустарного производства важным компонентом суммарного токсического эффекта являются сопутствующие химические соединения, используемые при приготовлении соответствующих наркосодержащих препаратов (Веселовская Н.В., Коноваленко А.Е., 2000). Наиболее вероятно, что картина соматических поражений на фоне приема наркотиков представляет собой сочетание всех возможных путей их влияния на организм, а преобладание одного из них обусловлено длительностью наркотизации, особенностями химической природы и метаболизма наркотика, а также способностью клеток различных органов к метаболической адаптации. В последние годы стали появляться сообщения, посвященные изучению висцеральных поражений при опиийной наркомании в различных популяциях (Сиволап Ю.П., Савченков В.А., 2000; Солодун Ю.В., Лелюх Т.Д., 1998). Результаты этих исследований раскрывают некоторые особенности висцеропатий в зависимости от вида употребляемых опиатов, путей их введения и стадии заболевания. Сформировалось аргументированное мнение, что сомато-висцеральные поражения при наркоманиях в целом, маскируясь под заболевания различной этиологии, составляют весомую долю в структуре заболеваемости населения (Шерстюк Б.В., Пиголкин Ю.И., 1999).

Степень нарушений углеводного обмена при действии опиатов зависит от длительности их приема и дозы. Имеются определенные различия в действии морфина при острой и хронической интоксикации, и поэтому оба состояния правильнее рассматривать отдельно. Нарушения режима питания, эндокринные расстройства (Tennant f., Shannon J., 1991), наблюдаемые у наркоманов, вполне оправдывают интерес многих исследователей к изучению эффектов длительного приема морфина на углеводный обмен. При оценке данных о его хроническом воздействии на обмен углеводов, помимо сугубо метаболических эффектов, необходимо учитывать ряд дополнительных моментов. Это непосредственное действие морфина на различные органы и ткани, наркотическое повреждение печени, сопутствующая астенизация

(Шабанов П.Д., 2002) и другие факторы. Кроме того, при длительном воздействии морфина нарушается обмен липидов (Ceriello A., Giugliano D., 1987), тесно связанных и сопряженных с превращением углеводов.

Метаболизм глюкозы в печени при хронической морфиновой интоксикации

Печень является главным органом-мишенью у больных наркоманиями. Патологический процесс в печени – одно из основных соматических осложнений, возникающий в результате непосредственного токсического влияния принимаемых препаратов, а также инфицирования вирусами гепатита. Печень играет центральную роль в биотрансформации многих ксенобиотиков, в том числе и морфина. Имеются отдельные разобщенные данные о влиянии морфина и других опиатов на функционирование гликолиза в печеночной ткани. Отмечается угнетение некоторых ферментов гликолиза и окислительных процессов в печени при 6-дневном введении морфина. Нарушения обмена глюкозы у лиц, злоупотребляющих героином и метадонем, схожи с таковыми при инсулинзависимом сахарном диабете (Ceriello A., Giugliano D., 1987).

Назначение морфина в течение 7 сут приводит к статистически значимому ингибированию изученных ферментов гликолиза (табл. 4.1), причем данный эффект проявляется как в отношении необратимых киназных реакций – ГК, ФФК, ПК, так и у ЛДГ.

Таблица 4.1. Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в печени крыс при хронической морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
ГК	4,91±0,47	3,51±0,39*	4,71±0,56	4,53±0,47
ГЛК	11,86±1,51	9,16±1,92	10,22±0,80	7,71±0,85*
ФФК	11,17±1,25	7,84±0,74*	6,95±0,43*	6,52±0,74*
ПК	88,95±4,80	51,45±5,25*	85,95±3,30 ⁰	67,80±7,37* ^Δ
ЛДГ	128,0±6,8	82,1±6,4*	106,2±9,0 ⁰	94,3±9,1*

Примечание: здесь и в таблицах 4.2 – 4.7

* - статистически значимые различия с контролем,

⁰ – статистически значимые различия со 2-ой группой,

Δ - статистически значимые различия с 3-ей группой

Активность ГЛК при этом не изменяется. В наибольшей степени ингибирование проявляется у ПК – на 42% от контрольного уровня, у ЛДГ оно составляет – 36, у ФФК – 30, а у ГК – 29%. Снижение активности ключевых ферментов гликолиза согласуется с понижением уровня субстратов этого

метаболического пути (табл. 4.2). Содержание глюкозы в печени уменьшается до 56 ($p<0,001$), а Г-6-Ф - до 40% ($p<0,001$) от значений контрольной группы.

Таблица 4.2. Содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в печени крыс при хронической морфиновой интоксикации

СУБСТРАТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
Глюкоза	8,55±0,67	4,78±0,45*	6,33±0,60*	8,03±0,78 ⁰
Глюкозо-6-фосфат	0,32±0,012	0,13±0,012*	0,24±0,026* ⁰	0,23±0,019* ⁰
Пируват	0,26±0,020	0,19±0,011*	0,27±0,021 ⁰	0,28±0,017 ⁰
Лактат	1,27±0,14	1,17±0,15	1,24±0,06	1,32±0,07

Такие выраженные изменения уровня метаболитов начальных стадий гликолиза у особей 2-ой группы могут быть обусловлены, в определенной степени, понижением уровня гликемии. Содержание глюкозы в сыворотке крови на фоне 7- суточной морфиновой интоксикации статистически значимо снижается в сравнении с контролем (табл. 4.3). Гликемия – один из центральных метаболических показателей, находящихся под сложным, многовекторным контролем. Одним из главных регуляторных факторов в этом процессе является гормональный. Содержание инсулина у животных 2-ой группы не изменяется в сравнении с контролем, тогда как уровень тироксина снижается на 30% ($p<0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Содержание глюкозы и гормонов в сыворотке крови крыс при хронической морфиновой интоксикации

ПОКАЗАТЕЛЬ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
Глюкоза (ммоль/л)	5,33±0,29	4,17±0,33*	5,98±0,47 ⁰	5,80±0,45 ⁰
Инсулин (пмоль/л)	121,6±9,7	111,0±17,7	85,1±8,2*	73,3±9,3*
T ₄ (нмоль/л)	86,4±7,91	61,0±5,68*	56,6±5,07*	59,7±4,84*
T ₃ (нмоль/л)	1,23±0,14	0,94±0,08	0,79±0,08*	0,76±0,06*
ТСГ (мкг/мл)	17,3±2,04	14,6±1,82	9,1±1,11* ⁰	10,4±1,37
ТТГ (мМЕ/мл)	0,48±0,05	1,02±0,11*	1,20±0,19*	1,26±0,30*

Это, при прочих равных условиях, может иметь отношение к уменьшению уровня гликемии в данной ситуации. С ингибированием

активности ПК согласуется снижение уровня пирувата к концу недельного периода морфиновой интоксикации (табл. 4.2). Содержание этого субстрата снижается на 27% ($p < 0,05$). Концентрация лактата в этой экспериментальной группе не отличается от контроля, несмотря на сниженную активность ЛДГ.

Двухнедельная морфиновая интоксикация сопровождается менее выраженными изменениями гликолиза в печени, чем 7-дневное введение наркотика. У особей 3-ей группы снижается только активность ФФК, тогда как скорость ГК, ГЛК, ПК и ЛДГ не отличается от контрольного уровня (табл. 4.1). В то же время активность ПК и ЛДГ повышается в сравнении с показателями у животных 2-ой группы. Содержание глюкозы и Г-6-Ф остается ниже уровня контрольной группы, однако их концентрация повышается в сравнении с 7-суточной интоксикацией (табл. 4.2). Одним из механизмов снижения содержания глюкозы в печени у животных 3-ей группы может быть уменьшение уровня инсулина в крови в данный период (табл. 4.3). При этом отмечается снижение гормональной функции щитовидной железы, что выражается в понижении в крови содержания тироксина, трийодтиронина и ТСГ. Содержание пирувата и лактата в печени при двухнедельной морфиновой интоксикации не отличается от контрольной группы (табл. 4.2).

Назначение морфина в течение трех недель приводит к ингибированию активности ГЛК, ФФК, ПК и ЛДГ (табл. 4.1). Степень ингибирования ФФК выражена в наибольшей мере – на 42% в сравнении с контрольной группой, тогда как активность ГЛК снижена на 35 ($p < 0,05$), ПК на 24 ($p < 0,05$), а ЛДГ на 26% ($p < 0,05$). Активность ГК при этом не изменяется. Содержание глюкозы при трехнедельной интоксикации морфином нормализуется, тогда как уровень Г-6-Ф остается пониженным, как и у животных 3-ей группы (табл. 4.2). Нормализация уровня глюкозы в печени при 21-суточной морфиновой интоксикации может являться следствием повторного, после двух недель, ингибирования большинства изученных ферментов гликолиза. Следует отметить, что на этом фоне отмечается статистически значимое, в сравнении с контролем, понижение уровня инсулина, тироксина, трийодтиронина в крови (табл. 4.3). Содержание пирувата и лактата в печени животных 4-ой группы не отличается от контроля.

Изменение активности ферментов ПФП на фоне хронической морфиновой интоксикации имеет индивидуальный характер в отличие от гликолиза. Через 7 суток введения морфина отмечается понижение активности 6-ФГДГ, тогда как скорость двух других ферментов ПФП не отличается от контрольной группы (табл. 4.4). Учитывая пониженный уровень Г-6-Ф в данных экспериментальных условиях, можно предположить, что выявленный эффект реализуется на уровне индивидуальных кинетических характеристик Г-6-ФДГ. На фоне двухнедельной морфиновой интоксикации отмечается нормализация активности Г-6-ФДГ, тогда как активность транскетолазы снижается в сравнении с контрольной группой.

Трехнедельное назначение наркотика приводит к дальнейшему ингибированию активности транскетолазы при неизменной скорости дегидрогеназ ПФП. Закономерное снижение активности транскетолазы при

хронической морфиновой интоксикации может, в определенной степени, быть обусловлено формированием гиповитаминозного по витамину В₁ состояния. Данный эффект проявляется за счет пониженного потребления пищи на фоне длительной интоксикации морфином и нарушений процессов всасывания в ЖКТ (Фридман Л., Флеминг Н., 1998).

Таблица 4.4. Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин) в печени крыс при хронической морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
Г-6-ФДГ	4,93±0,31	4,21±0,41	4,36±0,51	4,12±0,55
6-ФГДГ	5,37±0,50	3,86±0,32*	6,61±0,47 ⁰	5,54±0,59 ⁰
ТК	22,7±1,65	19,6±1,12	14,8±1,27*	13,7±0,95*

Таким образом, хроническая морфиновая интоксикация приводит к ингибированию гликолиза в печени, степень выраженности которого зависит от длительности введения наркотика. Наиболее выраженные эффекты морфина выявляются при его 7-суточном назначении. На 14 сутки морфиновой интоксикации наблюдается относительная нормализация состояния гликолиза, что проявляется в большей степени по активности ферментов данного метаболического пути. Увеличение сроков введения морфина до трех недель приводит к повторному ингибированию ферментов гликолиза, что может рассматриваться как дезадаптация регуляторных механизмов метаболизма, требующая целенаправленной коррекции. Определенную роль в формировании выявленных метаболических эффектов могут вносить нарушения функционирования щитовидной и поджелудочной желез при длительном назначении морфина. Причем если снижение уровня тироксина наблюдается к концу первой недели морфиновой интоксикации, то гипоинсулинемия проявляется только через 14 дней назначения наркотика. Это нарушает нативные межгормональные взаимосвязи и может являться одной из причин возникновения метаболического дисбаланса при длительном поступлении морфина. Повышение содержания тиреотропного гормона гипофиза при всех сроках введения наркотика отражает компенсаторные сдвиги в системе «гипофиз-щитовидная железа». Метаболизм глюкозы по ПФП на фоне длительной морфиновой интоксикации также имеет тенденцию к снижению, в большей степени проявляющуюся в неокислительной ветви данного метаболического пути.

Эффекты хронической морфиновой интоксикации на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре

Мышечная ткань, наряду с другими, подвергается определенным изменениям при длительном потреблении опиатов. Ишемизация поперечно-

полосатой мускулатуры, развивающаяся при опийной наркомании, приводит к рабдомиолизу в миокарде и скелетных мышцах, который клинически проявляется болью в мышцах, парестезиями, расстройствами чувствительности, судорогами, парезами и параличами. Достаточно часто у больных опийной наркоманией отмечаются различные нарушения со стороны миокарда (Мишнаевский А.Л., 2002). Причем, токсическая миокардиодистрофия отмечается почти в 60% детей, родившихся в семьях наркоманов (Юлиш Е.И., Степанова Г.Г., 2000). Важную роль в поддержании морфо-функционального состояния мышечной ткани играют энергопроизводящие процессы, главным из которых является гликолиз (Уайт А., Хендлер Ф., 1983). Однако функционирование данного метаболического пути при длительном поступлении морфина в мышечной ткани изучено недостаточно.

На 7 сутки морфиновой интоксикации отмечается статистически значимое снижение активности ГК в мышечной ткани, тогда как активность других изученных ферментов гликолиза – ФФК, ПК и ЛДГ – не отличается от контроля (табл. 4.5).

Таблица 4.5. Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в скелетной мускулатуре крыс при хронической морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
ГК	36,8±3,66	25,7±3,03*	45,7±4,22 ⁰	40,0±4,12
ФФК	89,6±7,31	78,4±8,01	83,4±6,1	85,7±8,5
ПК	716,5±58,1	699,2±72,4	751,5±49,6	727,4±66,9
ЛДГ	403,4±31,9	496,6±30,7	467,3±40,1	362,0±28,4

Нами было выявлено ингибирование ферментов гликолиза в печени в аналогичных условиях (табл. 4.1). Поэтому регистрируемое изменение активности ГК можно рассматривать как проявление ингибирующего эффекта морфина при его недельном введении на ферменты гликолиза в различных органах и тканях. Метаболической предпосылкой снижения активности ГК может являться понижение уровня глюкозы в мышечной ткани при недельной морфиновой интоксикации (табл. 4.6). В то же время здесь отмечается статистически значимое уменьшение содержания Г-6-Ф на 37% в сравнении с контрольной группой. Концентрация лактата повышается при этом на 39% ($p<0,01$), что свидетельствует о превалировании анаэробных процессов.

Через две недели назначения морфина происходит нормализация всех изученных показателей гликолиза в мышечной ткани. Активность ГК повышается в сравнении с уровнем 2-ой группы, достигая значений контрольных животных.

Таблица 4.6. Содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при хронической морфиновой интоксикации

СУБСТРАТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
Глюкоза	4,89±0,29	4,03±0,25*	4,41±0,13	4,07±0,12*
Г-6-Ф	0,54±0,060	0,37±0,040*	0,48±0,044	0,28±0,024* ^Δ
Пируват	0,24±0,023	0,29±0,019	0,20±0,022 ⁰	0,23±0,020
Лактат	6,42±0,42	8,93±0,69*	7,52±0,42	6,38±0,34

Трехнедельная морфиновая интоксикация сопровождается повторным, как у особей 2-ой группы, снижением содержания глюкозы и Г-6-Ф. Концентрация глюкозы уменьшается на 17% ($p<0,05$) от уровня контрольной группы, а Г-6-Ф на 48% ($p<0,01$). Активность ферментов гликолиза при этом статистически значимо не изменяется.

Изменения активности ферментов ПФП в мышечной ткани при хронической морфиновой интоксикации имеют определенную аналогию с гликолизом. На фоне недельного введения морфина отмечается статистически значимое снижение активности Г-6-ФДГ, тогда как скорость 6-ФГДГ и транскетолазы не отличается от контрольной группы (табл. 4.7). Снижение активности первого фермента ПФП у особей 2-ой группы находится в логическом соответствии с уменьшением в мышечной ткани содержания Г-6-Ф.

Таблица 4.7. Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин) и содержание пентоз (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при хронической морфиновой интоксикации

ПОКАЗАТЕЛЬ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 7 суток	3-ья группа 14 суток	4-ая группа 21 сутки
Г-6-ФДГ	3,09±0,34	1,89±0,16*	2,95±0,32	2,92±0,31
6-ФГДГ	1,62±0,19	1,73±0,21	1,89±0,20	2,07±0,23
ТК	3,25±0,25	3,37±0,41	2,37±0,56	2,25±0,16*
Пентозы	0,43±0,014	0,37±0,025	0,40±0,019	0,25±0,016* ^Δ

При двухнедельной морфиновой интоксикации активность изученных ферментов ПФП в мышечной ткани соответствует контрольным значениям.

Через 21 сутки введения морфина отмечается снижение активности транскетолазы и уменьшение уровня пентоз в сравнении с интактными

животными при неизменной скорости дегидрогеназ ПФП. Данный эффект можно расценивать как перераспределение функциональной активности окислительной и неокислительной ветвей ПФП на фоне трехнедельной морфиновой интоксикации. Одновременное ингибирование транскетолазы в печени и скелетной мускулатуре у животных 4-ой группы позволяет предположить схожий механизм реализации данного эффекта.

Анализ представленных результатов позволяет заключить, что при хронической морфиновой интоксикации отмечаются нарушения метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП в мышечной ткани. Выраженность этих нарушений зависит от длительности действия наркотика. Через 7 суток введения морфина происходит снижение активности ГК и Г-6-ФДГ, уменьшение уровня глюкозы и Г-6-Ф. При двухнедельной наркотической интоксикации отмечается нормализация функционирования гликолиза и ПФП, что можно рассматривать как результат включения компенсаторных регуляторных механизмов. Увеличение сроков наркотизации до 3-х недель сопровождается повторным снижением содержания в мышечной ткани глюкозы, Г-6-Ф, а также пентоз. Следует отметить определенное сходство ингибирующих эффектов хронической морфиновой интоксикации и их временную синхронизацию на функционирование гликолиза и ПФП в печени и скелетной мускулатуре. Это, по всей вероятности, является проявлением действия интегральных механизмов регуляции метаболизма, индуцируемых морфином.

На основании приведенных в данной главе результатов можно сделать следующие выводы:

1. Хроническая морфиновая интоксикация сопровождается стадийным ингибированием гликолиза в печени, проявляющимся через 7 и 21 сутки, с его нормализацией через 14 суток введения наркотика (Лелевич С.В., 2004в).

2. Активность ферментов ПФП в печени на фоне длительной морфиновой интоксикации снижается дифференцированно и в большей степени проявляется в отношении ТК (Лелевич С.В., 2006б).

3. В мышечной ткани при хронической морфиновой интоксикации отмечаются схожие, с таковыми в печени, нарушения метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП, регистрируемые к концу первой и третьей недели морфинизации (Лелевич С.В., 2006г).

4. Продолжительное введение морфина приводит к снижению в сыворотке крови уровней инсулина, тироксина и трийодтиронина через две недели с сохранением данного эффекта к 21 сут интоксикации.

ГЛАВА 6

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ТКАНЯХ КРЫС И ЕГО ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В ДИНАМИКЕ МОРФИНОВОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Абстиненция – это состояние, возникающее в результате внезапного прекращения приема веществ, вызывающих токсикоманическую зависимость, или после введения их антагонистов. Абстинентный синдром характеризуется психическими, вегетативно-соматическими и неврологическими расстройствами, клиническая картина и течение которых зависят от типа вещества, дозы и продолжительности его употребления (Головко А.И., Леонтьева Л.В., 2003). Вместе с тем, можно выделить несколько общих закономерностей, характерных для абстиненции при разных типах наркоманий. Во-первых, абстинентный синдром возникает не одномоментно, а формируется постепенно на протяжении определенного срока наркоманий. Он состоит из фаз, появляющихся последовательно и закономерно во времени. По прошествии острых признаков абстинентного синдрома возникающее состояние не может квалифицироваться как ремиссия. Это состояние неустойчивого равновесия, когда любая нагрузка может вызвать возвращение абстинентных симптомов. Абстинентный синдром не только является наиболее достоверным диагностическим признаком наркомании, но и одной из причин возникновения тяжелых осложнений – острых психозов и судорожных припадков, соматических расстройств (Альтшулер В.Б., Галактионова Т.Е., 1999; Гехт А.Б., Полунина А.Г., 2003). Внешняя симптоматика проявлений абстинентного синдрома сопряжена с выраженными нейрохимическими и метаболическими нарушениями в организме (Головко А.И., Головко С.И., 2001; Пишель В.Я., 2000). Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования в этой области, явно недостаточно данных о том, как связаны между собой конкретные поведенческие, соматические и биохимические нарушения. Для понимания механизмов развития этих сдвигов существенное значение имеет вопрос об органной дифференциации патохимических эффектов наркотических средств при продолжительном их использовании и тех нарушений, которые возникают вследствие прекращения их введения в организм. Одним из пусковых механизмов абстинентного синдрома после хронической наркотизации опиатами является дефицит опиоидергической нейротрансдачи. Причем это состояние авторы понимают как нарушение многих звеньев трансмиссии – синтеза и экзоцитоза опиоидных нейропептидов, изменения функционального состояния соответствующих рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных трансдукторных механизмов, экспрессии генов. Вместе с тем, опиоидергическая передача функционально и морфологически тесно связана с деятельностью других нейромедиаторных систем, что предполагает нарушение их функционирования при опиоидной абстиненции (Головко А.И., Коноплин Д.А., 2000). Несомненно, что определенный вклад в проявление тяжести абстинентных состояний при опиоидной наркомании вносят метаболические нарушения в паренхиматозных

органах. Механизмы данных нарушений, их временная детализация при развитии абстиненции всесторонне могут быть выяснены при соответствующем экспериментальном моделировании. В экспериментальной практике для изучения опиатного абстинентного синдрома чаще используют крыс (Головки А.И., Леонтьева Л.В., 2002). Опиаты, как правило, вводятся системно периодически или постоянно, даются животным с кормом, подводятся к определенным структурам ЦНС в форме микроинфузий. После прекращения поступления наркотика в организм развивается спонтанный, «естественный» абстинентный синдром, а при введении антагонистов - индуцированный синдром отмены. Для этой цели чаще используют налоксон или налтрексон (Белозерцева И.В., Андреев Б.В., 2000; Литвинова С.В., Шульговский В.В., 1997). Однако в последнем случае следует учитывать индивидуальные или модулированные эффекты вводимого антагониста опиатных рецепторов. В этой связи нами был избран вариант «естественного» абстинентного синдрома, который моделируется различными исследованиями в незначительно отличающихся вариантах, касающихся доз и сроков вводимого наркотика (Вербицкая Е.В., Кудрашова М.Ф., 1997; Селевич М.И., Лелевич В.В., 1999).

Особенности метаболизма глюкозы в печени при морфиновой абстиненции

Основное внимание при изучении опиоидного абстинентного синдрома уделяется центральным механизмам формирования этого состояния (Курбат М.Н., Лелевич В.В., 2001; Громов Л.А., Филоненко М.А., 2000). Метаболические нарушения в других органах при этом изучены фрагментарно и недостаточно. Учитывая выявленные нами отклонения углеводного обмена в печени при хронической морфиновой интоксикации, представляется интересным и важным, в прикладном плане, оценить состояние метаболизма глюкозы в динамике развития морфинового абстинентного синдрома (МАС).

Семидневное форсированное введение наркотика приводит к снижению активности некоторых ферментов гликолиза в печени (табл. 5.1). У особей 2-ой группы статистически значимо, в сравнении с контролем, понижается активность ГК, ФФК и ЛДГ, причем степень ингибирования данных ферментов выражена практически в одинаковой степени. Сниженная активность ферментов гликолиза отмечается на фоне пониженного уровня глюкозы и Г-6-Ф, тогда как содержание пирувата и лактата соответствуют контрольным значениям (табл. 5.2). Эти изменения согласуются с уменьшением профиля гликемии и гормональным дисбалансом, наблюдаемых в данных условиях (табл. 5.3). При стабильном уровне в сыворотке инсулина статистически значимо понижается содержание тироксина, трийодтиронина и тироксинсвязывающего глобулина, что указывает на нарушение функции щитовидной железы на фоне многократного назначения морфина и согласуется с имеющимися литературными данными (Bakalska M., Denkova R., 1994). Повышение в крови концентрации тиреотропного гормона гипофиза можно рассматривать как компенсаторный сдвиг, отражающий регуляторные взаимоотношения в системе «гипофиз-щитовидная железа» (Уайт А.,

Хендлер Ф., 1983). Дополняет картину нарушений углеводного обмена в печени при 7-суточном введении морфина значительное снижение содержания гликогена ($199,1 \pm 20,8$ и $66,7 \pm 15,3$ мкмоль глюкозы/ г соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 5.1. Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в печени крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы				
	1-ая группа контроль	2-ая группа 1 час	3-ья группа 1 сутки	4-ая группа 3 суток	5-ая группа 7 суток
ГК	$2,92 \pm 0,19$	$2,17 \pm 0,16^*$	$2,54 \pm 0,26$	$3,92 \pm 0,30^{0\Delta}$	$3,38 \pm 0,31^0$
ГЛК	$9,50 \pm 0,84$	$8,14 \pm 0,69$	$5,76 \pm 0,63^{*0}$	$5,14 \pm 0,61^{*0}$	$5,06 \pm 0,57^{*0}$
ФФК	$19,01 \pm 1,67$	$14,57 \pm 1,09^*$	$21,56 \pm 3,01$	$24,24 \pm 2,44^0$	$20,09 \pm 1,95^0$
ПК	$98,6 \pm 5,30$	$116,0 \pm 6,41$	$108,7 \pm 7,94$	$112,5 \pm 5,14$	$79,1 \pm 6,34^{*0\Delta\Box}$
ЛДГ	$131,1 \pm 7,3$	$102,0 \pm 9,2^*$	$133,9 \pm 10,6^0$	$120,0 \pm 7,3$	$148,1 \pm 6,4^{0\Box}$

Примечание: здесь и в таблицах 5.2 – 5.6

* - статистически значимые различия с контролем,

⁰ - статистически значимые различия со 2-ой группой,

Δ - статистически значимые различия с 3-ей группой,

$\Box$ - статистически значимые различия с 4-ой группой

Учитывая низкое содержание глюкозы и Г-6-Ф в этих экспериментальных условиях данный эффект, по всей вероятности, является причиной замедленного синтеза гликогена (Ньюсхолм Э., Старт К., 1977). Г-6-Ф является аллостерическим активатором гликогенсинтазы и обеспечивает тем самым определенную скорость синтеза этого полисахарида (Марри Р., Греннер Д., 1993).

Таблица 5.2. Содержание субстратов гликолиза (мкмоль/ г) в печени крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома

СУБСТРАТ	Экспериментальные группы				
	1-ая группа контроль	2-ая группа 1 час	3-ья группа 1 сутки	4-ая группа 3 суток	5-ая группа 7 суток
Глюкоза	$6,56 \pm 0,61$	$4,84 \pm 0,39^*$	$4,85 \pm 0,43^*$	$8,09 \pm 0,60^{0\Delta}$	$5,29 \pm 0,29^{\Box}$
Г-6-Ф	$0,36 \pm 0,036$	$0,20 \pm 0,024^*$	$0,15 \pm 0,016^*$	$0,24 \pm 0,027^{*\Delta}$	$0,14 \pm 0,012^{*0\Box}$
Пируват	$0,22 \pm 0,028$	$0,20 \pm 0,023$	$0,19 \pm 0,020$	$0,18 \pm 0,019$	$0,12 \pm 0,012^{*0\Delta\Box}$
Лактат	$2,08 \pm 0,08$	$2,12 \pm 0,12$	$2,52 \pm 0,15^*$	$2,00 \pm 0,28$	$2,56 \pm 0,22$

Полученные результаты по состоянию гликолиза в печени и гормонального фона у особей 2-ой группы в основном отражают изменения, зарегистрированные при моделировании хронической морфиновой интоксикации на стадии недельного введения наркотика (гл. 4).

Через сутки после прекращения введения морфина у животных и человека наиболее выраженно проявляются симптомы абстиненции (Судаков С.К., Теребилина Н.И., 2000; Вербицкая Е.В., Кудрашова М.Ф., 1997). Клинические проявления абстинентного синдрома у людей подробно описаны в основных руководствах и обзорах (Soderling T., Schworer C., 1986; Supowit S., Harris B., 1976; Anderson W. F., Fletterick R.J., 1974). В экспериментальной наркологии тяжесть синдрома отмены определяют по поведенческим и физиологическим нарушениям, проявляющимся через некоторое время после отмены наркотика или введения антагониста опиоидных рецепторов. В нашем случае количественно не регистрировались данные отклонения, однако через сутки после прекращения назначения морфина (3-ья группа) у животных четко проявлялись специфические симптомы – прыжковая активность, тремор тела и лап, отряхивание тела (симптом «отряхивания мокрой собаки»), диарея. В то же время отмечались определенные отклонения в функционировании гликолиза. Активность ГЛК снизилась не только в сравнении с контрольными значениями, но и особями 2-ой группы (табл. 5.1). Данный эффект логично ассоциирует с формированием стрессорной ситуации (Anderson W. F., Fletterick R.J., 1994) и понижением уровня инсулина в данных экспериментальных условиях (табл. 5.3). У животных 3-ей группы повышается, в сравнении со 2-ой, активность ЛДГ, что, наряду с увеличением уровня лактата, можно расценивать как сдвиг метаболизма глюкозы по анаэробному пути. Содержание субстратов начальных реакций гликолиза – глюкозы и Г-6-Ф – при этом остается ниже, чем у контрольной группы. В то же время концентрация гликогена у особей 3-ей группы повышается до значений контрольной группы ($220,3 \pm 30,7$ и $199,1 \pm 20,8$ мкмоль глюкозы/г соответственно). На высоте МАС содержание глюкозы в крови повышается в сравнении с предыдущей группой и достигает контрольных значений (табл. 5.3). Это согласуется со сроками формирования стрессорной реакции на прекращение поступления наркотика и соответствующими гормональными перестройками. У животных 3-ей группы наряду с понижением содержания инсулина падает уровень тироксина и трийодтиронина (табл. 5.3). Показано, что МАС сопровождается формированием выраженного окислительного стресса в печени и повышением кальций-зависимой изоформы синтазы оксида азота (Supowit S., Harris B., 1976). По мнению авторов, при отмене морфина оксид азота, по-видимому, выполняет защитную роль, по крайней мере, в печени, являясь антиоксидантом.

Через трое суток после прекращения введения морфина (4-ая группа) в печени отмечаются разнонаправленные сдвиги по активности ферментов фосфорилирования глюкозы – ГК и ГЛК (табл. 5.1). Активность ГЛК достоверно значимо снижается в сравнении с показателями контрольной и 2-ой группы на 46 и 37% соответственно. Это, очевидно, сопряжено с понижением уровня инсулина в данных условиях, который составляет 73% от

значений контрольной группы (табл. 5.3). Хорошо известно мощное индуцирующее влияние инсулина на активность ГЛК (Spence J., Merrill M., 1981), которое реализуется на уровне матричной РНК данного фермента (Torrheim K., Lowenstein J., 1976). В то же время при сахарном диабете активность ГЛК снижается (Pilkis S., 1970).

Таблица 5.3. Содержание глюкозы и гормонов в сыворотке крови крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома

ПАРАМЕТР	Экспериментальные группы				
	1-ая группа контроль	2-ая группа 1 час	3-ья группа 1 сутки	4-ая группа 3 суток	5-ая группа 7 суток
Глюкоза (ммоль/л)	6,71±0,54	4,46±0,52*	7,23±0,38 ⁰	6,26±0,53 ⁰	6,64±0,41 ⁰
Инсулин (пмоль/л)	73,7±3,15	64,1±3,85	59,7±2,32*	53,9±3,03*	50,4±3,12*°
T ₄ (нмоль/л)	91,4±6,56	62,0±5,18*	65,1±5,79*	62,2±10,94*	73,1±7,38
T ₃ (моль/л)	2,11±0,15	1,62±0,10*	1,51±0,17*	1,30±0,09*	2,31±0,23 ^{0Δ□}
ТСГ (мкг/мл)	19,4±1,69	12,8±1,43*	13,1±0,98*	11,9±1,28*	16,8±1,93
ТТГ (мМЕ/л)	0,82±0,09	1,97±0,20*	1,85±0,21*	1,64±0,15*	1,17±0,14 ^{0Δ□}

Повышение у особей 4-ой группы активности ГК можно рассматривать как компенсаторный сдвиг, который обеспечивает необходимый поток фосфорилирования глюкозы в данных условиях (табл. 5.1). Об определенной тенденции к нормализации ферментов гликолиза через трое суток после прекращения назначения морфина говорит повышение, в сравнении с животными 2-ой группы, активности ФФК – лимитирующего фермента гликолиза. Известно (Hansen J., Veneziale C., 1980), что ФФК менее чем ГК и ГЛК подвержена регуляторному влиянию инсулина. Активность ГК и ЛДГ у животных 4-ой группы не отличается от контроля.

Содержание субстратов гликолиза в печени к концу третьих суток абстиненции в определенной степени согласуется с состоянием активности ферментов данного метаболического пути (табл. 5.2). Содержание глюкозы нормализуется, статистически значимо превышая уровень 2-ой и 3-ей экспериментальных групп. Концентрация Г-6-Ф также повышается в сравнении с животными 3-ей группы, однако при этом остается ниже контрольных значений. Уровень пирувата и лактата соответствуют таковым у контрольных особей.

Относительная нормализация изучаемых показателей гликолиза в печени на третьи сутки морфиновой абстиненции отмечается на фоне нарушенного функционирования поджелудочной и щитовидной желез. Содержание инсулина, тироксина и трийодтиронина к этому сроку продолжает закономерно

снижаться и составляет 73, 68 и 62% соответственно от уровня контрольных животных (табл. 5.3). Дополняет картину дисгормональных отклонений в данный период отмены морфина пониженная концентрация тироксинсвязывающего глобулина и высокое содержание тиреотропного гормона гипофиза. При этом профиль гликемии нормализуется, но превышает таковой у особей 2-ой группы.

Через неделю после прекращения введения морфина в печени отмечаются определенные отклонения в функционировании гликолиза по сравнению с предыдущими сроками абстиненции. Активность ГК соответствует контрольному уровню, однако превышает таковой у особей 2-ой группы (табл. 5.1). Скорость глюкокиназной реакции спустя 7 дней после отмены наркотика снижается и становится ниже соответствующих значений первых двух экспериментальных групп. В этот период абстиненции изменяется коэффициент соотношения активностей ГК/ГЛК, который составляет 0,67, тогда как у интактных животных он равняется 0,31, а в конце периода морфинизации (2-я группа) – 0,27. Данный коэффициент отражает долевое участие ГК и ГЛК в потоке фосфорилирования глюкозы в печени, и его изменение свидетельствует о трансформации механизмов вовлечения этого субстрата в процессе гликолиза. Активность ФФК не меняется на всем протяжении после отмены наркотика, тогда как скорость ПК у животных 5-ой группы статистически значимо понижается. К концу недельного срока абстиненции отмечается активация ЛДГ, которая статистически значимо проявляется в сравнении с особями 2-ой и 4-ой группы. Изменения концентрации субстратов в печени через 7 суток после прекращения морфинизации в известной мере дополняют вышеприведенные данные об ингибировании ферментов гликолиза в данных экспериментальных условиях (табл. 5.2). Содержание глюкозы понижается в сравнении с трехдневным сроком абстиненции и отмечается на фоне сниженной активности ГЛК. С данным энзиматическим сдвигом согласуется и значительное снижение уровня Г-6-Ф в сравнении с особями 1-ой, 2-ой и 4-ой групп на 61, 30 и 42% соответственно ($p < 0,01$). К концу недельного срока абстиненции значительно понижается содержание пирувата как в сравнении с контрольным уровнем, так и всеми предыдущими сроками прекращения введения наркотика. Это, при тенденции концентрации лактата к росту, существенно повышает соотношение лактат/пируват до 21,3, тогда как в контрольной группе оно равняется – 9,5. Увеличение соотношения лактат/пируват наряду с активацией ЛДГ свидетельствуют, в определенной степени, об анаэробной ориентации метаболизма глюкозы в печени через 7 суток после прекращения назначения морфина.

Одной из причин нарушений в функционировании гликолиза в печени у особей 5-ой группы могут быть противоположные изменения эндокринной деятельности поджелудочной и щитовидной желез и, как следствие этого, формирование дисгормонального состояния (табл. 5.3). Содержание инсулина продолжает закономерно снижаться на всем протяжении абстиненции и к концу 7-ых суток составляет 68% от контрольного уровня. Концентрации

тироксина и, в большей степени, трийодтиронина наоборот повышаются, достигая значений контрольной группы. Эти изменения согласуются с нормализацией содержания ТСГ и ТТГ. То есть, можно сделать заключение о нормализации секреторной функции щитовидной железы к концу недельного срока морфиновой абстиненции, тогда как в отношении поджелудочной железы и инсулина такой положительной динамики не наблюдается.

Аналогичные стадийные нарушения углеводно-энергетического обмена с такой же временной динамикой наблюдаются при моделировании алкогольного абстинентного синдрома (Deyani L., Deyani C., 1980). Учитывая определенную общность механизмов формирования абстинентных состояний при алкоголизме и наркоманиях, полученные результаты их подтверждают и дополняют. Данные о повторных, после предыдущей нормализации, отклонениях метаболизма глюкозы в печени через неделю после прекращения морфинизации имеют не только теоретическое, но и прикладное значение.

Характеристика метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре при морфиновом абстинентном синдроме

Появление признаков абстинентного синдрома свидетельствует о качественном изменении функций организма в целом и отдельных его систем в частности. Более или менее длительная по продолжительности систематическая наркотизация, вызывая в начале приспособительную компенсацию, впоследствии преодолев ее, приводит к качественному сдвигу гомеостаза. Абстинентный синдром при различных формах наркоманий имеет отдельные специфические клинические проявления. При опийной абстиненции – это боли в крупных мышцах ног, рук, спины, что определяет клиническую картину «наркотической ломки» (Пятницкая И.Н., 1975). Данный факт явился одним из обоснований нашего интереса к изучению метаболизма глюкозы в мышечной ткани при МАС.

К концу периода форсированной наркотизации (2-ая группа) активность изучаемых ферментов гликолиза в мышечной ткани не изменяется по сравнению с контролем (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в скелетной мускулатуре крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы				
	1-ая группа контроль	2-ая группа 1 час	3-ья группа 1 сутки	4-ая группа 3 суток	5-ая группа 7 суток
ГК	20,9±2,10	15,1±1,86	12,9±1,35*	11,9±1,24*	17,6±1,91
ФФК	77,4±7,25	97,2±9,40	55,9±5,88*	98,5±7,17	93,6±10,20
ПК	755,8±63,7	604,7±39,6	674,3±56,9	711,3±60,5	739,2±76,4
ЛДГ	379,1±28,3	412,6±44,1	338,5±24,7	312,1±10,3* ⁰	372,0±18,0

В то же время содержание субстратов претерпевает разнонаправленные изменения. Концентрация глюкозы статистически значимо снижается на 20, а Г-6-Ф - на 32% в сравнении с контрольными особями. Это согласуется с ранее приведенными данными о снижении профиля гликемии, уменьшении содержания глюкозы и Г-6-Ф в печени в аналогичных экспериментальных условиях.

Уровень лактата у животных 2-ой группы статистически значимо повышается на 52%, а концентрация пирувата остается неизменной.

На высоте поведенческих проявлений абстинентного синдрома (3-ья группа) отмечается ингибирование ферментов начальных реакций гликолиза – ГК и ФФК, тогда как активности ПК и ЛДГ не отличаются от контроля (табл. 5.4). Содержание глюкозы при этом ниже контрольного уровня на 20 ($p < 0,05$), а Г-6-Ф на 34% ($p < 0,01$). Концентрация субстратов конечных стадий гликолиза – пирувата и лактата – у животных 3-ей группы соответствует контрольным значениям. Полученные результаты можно расценивать как признаки угнетения начальных реакций гликолиза в скелетной мускулатуре через сутки после прекращения морфинизации.

Таблица 5.5. Содержание субстратов углеводного обмена (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома

СУБСТРАТ	Экспериментальные группы				
	1-ая группа контроль	2-ая группа 1 час	3-ья группа 1 сутки	4-ая группа 3 суток	5-ая группа 7 суток
Глюкоза	3,01±0,19	2,40±0,21*	2,43±0,19*	2,66±0,23	2,52±0,18
Г-6-Ф	0,38±0,027	0,26±0,019*	0,25±0,019*	0,22±0,020*	0,32±0,028
Пируват	0,25±0,021	0,20±0,022	0,22±0,017	0,26±0,029	0,28±0,036
Лактат	7,28±0,59	11,09±1,11*	8,31±0,76	7,03±0,74 ⁰	8,12±0,70

Удлинение сроков абстиненции до 3-х суток не приводит к нормализации функционирования гликолиза в мышечной ткани. Активность ГК при этом снижается на 43 ($p < 0,01$), а ЛДГ на 18% ($p < 0,05$) к контрольному уровню. Скорость ПК и ФФК у животных 4-ой группы статистически значимо не изменяется (табл. 5.4). Пониженным остается содержание Г-6-Ф, тогда как концентрации глюкозы, пирувата и лактата не отличаются от соответствующих значений у контрольных особей (табл. 5.5). При этом уровень лактата и активность ЛДГ ниже значений данных показателей у животных 2-ой группы. Через 7 суток после прекращения введения морфина происходит нормализация активности всех изученных ферментов и содержания субстратов гликолиза.

Таким образом, степень нарушения гликолиза в скелетной мускулатуре крыс при МАС прослеживает определенную временную динамику после

прекращения введения наркотика. К концу первых суток абстиненции наблюдаются наиболее выраженные признаки ингибирования начальных реакций гликолиза, которые несколько нивелируются через трое суток. Спустя 7 суток после прекращения морфинизации функционирование гликолиза в скелетной мускулатуре нормализуется. Полученные данные следует учитывать при разработке комплексных методов метаболической коррекции при морфиновой абстиненции.

Функционирование ПФП в мышечной ткани также претерпевает определенные изменения при формировании и развитии МАС (табл. 5.6). Семидневная морфиновая интоксикация (2-ая группа) приводит к статистически значимому снижению активности Г-6-ФДГ и тенденции к ингибированию скорости 6-ФГДГ ($p > 0,05$). Торможение активности ферментов окислительной ветви ПФП в данных условиях в определенной степени может быть связано с понижением содержания Г-6-Ф (табл. 5.5). Активность транскетолазы и содержание пентоз у особей 2-ой группы не изменяются. Через одни сутки после прекращения наркотизации в мышечной ткани остается пониженной, в сравнении с контролем, активность Г-6-ФДГ при стабильном значении других определяемых показателей ПФП.

Таблица 5.6. Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин) и содержание пентоз (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при МАС

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы				
	1-ая группа контроль	2-ая группа 1 час	3-ья группа 1 сутки	4-ая группа 3 суток	5-ая группа 7 суток
Г-6-ФДГ	3,66±0,33	2,19±0,18*	2,54±0,21*	3,47±0,42 ⁰	5,05±0,49* ^{0Δ□}
6-ФГДГ	1,81±0,12	1,30±0,21	1,73±0,24	2,01±0,33	2,67±0,29* ^{0Δ}
ТК	3,07±0,27	3,59±0,34	3,85±0,41	4,11±0,47	4,83±0,57*
Пентозы	0,39±0,041	0,32±0,035	0,34±0,030	0,42±0,040	0,49±0,052 ^{0Δ}

К концу третьих суток МАС функционирование ПФП полностью нормализуется, о чем свидетельствуют активность ферментов окислительной и неокислительной ветвей, а также уровень пентоз. Интересным является факт активации ферментов ПФП в мышечной ткани через неделю после прекращения введения морфина (табл. 5.6). При этом скорость Г-6-ФДГ статистически значимо превышает уровень контрольной и всех остальных экспериментальных групп. Активность 6-ФГДГ повышается в сравнении с контрольными животными на 48% ($P < 0,02$), моментом окончания наркотизации на 105 ($p < 0,01$), а особями 3-ей группы – на 54% ($p < 0,05$). Увеличивается к концу недельного срока абстиненции и активность транскетолазы, тогда как содержания пентоз не превышает контрольный уровень.

Следует отметить, что активизация ферментов ПФП в мышечной ткани у животных 5-ой группы отмечается на фоне нормализации здесь функционирования гликолиза и сниженной секреции инсулина. О механизмах такого метаболического сдвига в отношении ПФП однозначно говорить сложно. Известно (Бароненко В.А., 1988), что ПФП специфически реагирует на протекание многих физиологических, патологических и экстремальных состояний организма, определяя в известной мере его адаптационные возможности. При этом важное значение отводится образованию фосфорилированных сахаров, уровень которых должен соответствовать метаболическим запросам, направленным на обеспечение клеточного гомеостаза, целостности структуры ткани и ее регенерационной способности. Такая метаболическая направленность ПФП считается главной для большинства тканей высших животных и может, в определенной степени, объяснить активацию ферментов ПФП к концу наблюдаемого периода МАС.

Основные результаты, представленные в данной главе, можно сформулировать в виде следующих выводов:

1. На фоне развития МАС в печени крыс отмечаются признаки ингибирования гликолиза через одни сутки с повторным их проявлением через семь суток после прекращения введения морфина (Лелевич С.В., Киселевский Ю.В., 2005).

2. В скелетной мускулатуре через одни сутки после прекращения назначения морфина происходит снижение активности ГК и ФФК, содержания глюкозы и Г-6-Ф. К концу недельного срока МАС отмечается нормализация функционирования гликолиза (Лелевич С.В., 2004в).

3. Функционирование ПФП в мышечной ткани при МАС отличается от такового для гликолиза. Активность Г-6-ФДГ снижается через одни и трое суток, а через семь дней отмечается повышение скорости Г-6-ФДГ, 6-ФГДГ и транскетолазы (Лелевич С.В., 2006а).

4. При МАС наблюдается 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 (Лелевич С.В., Киселевский Ю.В., 2005)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Абазид Х., Лелевич В.В. // Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук. 2005, № 2. С. 44-48.
- Алексеева Г. А., Струин Н. Л. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции на урале: Матер. респ. совещ., Екатеринбург. 1995. С. 103-105.
- Альтшулер В.Б., Галактионова Т.Е. // Современные проблемы наркологии: Матер. науч.- практ. конф. Астрахань, 1999. С. 3-9.
- Бароненко В.А. Пентозофосфатный путь обмена углеводов и его регуляция. Свердловск: Изд-во Уральского университета, 1988.
- Белозерцева И.В., Андреев Б.В. // Эксперим. и клиническая фармакология. 2000. Т. 63, № 1. С. 19-23.
- Билибин Д. П., Дворников В. Е. Патопфизиология алкогольной болезни и наркомании: Учебное пособие. М.: Изд-во УДН. 1991.
- Болотовский И. С. Наркомании и токсикомании. Издательство Казанского университета. 1989.
- Борискин И.В. // Мед. новости. 2002. № 11. С. 72-74.
- Вальдман А. В., Бабаян Э. А., Звартау Э. Э. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. М., 1988.
- Вальдман А.В., Звартау Э.Э. Drug dependence and emotional behavior. Neurophysiological and neurochemical approaches / d.Valdman A.V., Consultant Bureau, New York. – London, 1986. P. 433-452.
- Величко А. Г., Ланцова Н. А., Тихомиров С. М. // Проблемы современной наркологии: Респ. сб. науч. тр. 20-ой Московский гос. мед. инст. М. 1991. С. 99-101
- Вербицкая Е.В., Кудрашова М.Ф. // Эксперим. и клинич. фармакология. 1997. Т. 60, № 1. С. 19-21.
- Веселовская Н.В., Коноваленко А.Е. Наркотики. М., 2000.
- Виницкая А. Г., Курбат М. Н., Лелевич В. В., Козловский А. В. // Биомедицинская химия. 2005. Т.51, № 1. С. 81-87.
- Винницкая А.Г., Курбат М.Н., Козловский А.В., Лелевич В.В. // Биомедицинская химия. 2005. Т. 51, вып. 3. С. 295-302.
- Винницкая А.Г., Абазид Х., Лелевич С.В., Лелевич В.В. // Весці НАН Беларусі, серыя мед. навук. 2005. № 2. С. 16-19.
- Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Шейбак В.М., Козловский А.В. // Здоровы лад жыцця. 1998. №3. С. 9-13.
- Виницкая А.Г., Лелевич В.В. // Актуальные проблемы медико-биологической науки: Материалы научной сессии БелГИУВ, Минск. 1997. С. 121-123.
- Врублевский А. Г., Анохина И. П., Нужный В. П. // Токсикол. вести. 1995. №4. С. 2-5.
- Гавришева Н. А., Дубина М. В., Колесниченко И. Ю. // Эксперим. и клин. фармакол. болеут. средств. С.-Пб. Гос. мед. ин-т. СПб. 1998. С. 123-133.
- Гамалея И. Б. // Вопр. наркол. 1999. №2. С. 15-19.
- Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И. // Вопросы наркологии. 2001. № 4. С. 50-59.

- Гегенава Г.П., Чистаков В.В. // Бюллетень экспер. биологии. 1975. № 10. С. 77-79.
- Гехт А.Б., Полунина А.Г., Брюн Е.А., Гусев Е.И. // Журнал неврологии и психиатрии. 2003. Т. 103, № 2. С. 9-15.
- Гильдиева Б. С., Уриетембаева Ш.Р., Бытенская Т. А. // Мед. журнал Узбекистана. 1992. №2. С. 36-40.
- Головко А.И., Леонтьева Л.В., Головко С.И. // Нейрохимия. 2003. Т. 20, № 4. С. 245-258.
- Головко А.И., Головко С.И., Леонтьева Л.В. // Нейрохимия. 2001. Т. 18, № 2. С. 96-103.
- Головко А. И., Коноплин Д. А., Некрасов Ю. А. // Нейрохимия. 2000. Т. 17, № 1. С. 3-12.
- Голубкова А.А., Дубровина М.П. и др. // Эпидем. и инфекционные болезни. 2000. № 4. С. 32-35.
- Горгаслидзе А.Г., Сайфуллаева М. А., Кузьмина М. М. и др. // Кардиология. 1993. Т. 33, №1. С. 14-16.
- Горностаев Д.В., Пиголкин Ю.И. и др. // Тезисы конф. «Современные проблемы нейробиологии». Саранск. 2001. С. 95-96.
- Гулый Н.М., Синицкий В.М., Мартинич В.М. // Журнал Академии мед. наук Украины. 2001. Т. 7, № 4. С. 741-749.
- Гулый М.Ф., Синицкий Н.А. // Вопросы мед. химии. 1992. Т. 38, № 3. С. 48-50.
- Дмитриева Т.Б. // Медицинские и социально-психологические проблемы алкогольной и наркотической зависимости: Материалы I Российско-белорусской конференции. Витебск, 2002. С. 16-19.
- Егоров В. Ф., Кошкина Е. А., Гречаная Т. Б. и др. // Вопросы наркологии. 1996. №2. С.67-73.
- Жогина Т.В., Завадская В.Д., Чуйкова К.И. и др. // Матер. Всероссийской научн.-практич. конфер. «Настоящее и будущее технол. Медицины». Ленинск-Кузнецкий, 2002. С. 338.
- Звартау Э. Э. Методология изучения наркоманий, М., 1988.
- Звартау Э.Э., Коваленко В.С. // Журнал высш. нерв. деят-ти. 1986. Т. 36, вып.6. С.1069-1076.
- Звартау Э.Э., Петряевская Н.В., Гуткин В.И. и др. // Журнал высш. нервн. деят-ти. 1984. Т. 34, вып.4. С.802-803.
- Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В. // Журн. Неврологии и психиатрии. 1997. Т.97, №9. С. 4-10.
- Иванова А.А. // Сборник научной конф., посв. столетию Р.А. Вяселева. Казань, 2000. С. 96.
- Игнатов Д. В., Каплун А. П., Соловьева А. Г., Панченко Л. Ф. // 5-ый Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 1998. С. 569.
- Каменева Н. М. // Педиатрия, акушерство и гинекол. 1997. №3. С. 75-77.
- Катюхин В. Н., Кондакова Е.В. // Клини. мед. 1997. Т.77, №7. С. 36-39.
- Климентьева Т. К., Серебров В. Ю., Петровский Ф. И. и др. // Клини. лаб. диагн. 1998. №8. С. 41.

- Кожевникова Г.М., Покровский В.В. // Мед. помощь. 1999. № 2. С. 23-26.
- Козловский А.В., Лелевич В.В., Винницкая А.Г., Максимчук В.П. // Медицинские новости. 2001. №2. С. 34-36.
- Козловский А.В., Лелевич В.В., Шейбак В.М. и др. // Физическое воспитание и современные проблемы формирования и сохранения здоровья молодежи: Материалы международной конференции. Гродно, 2001. С. 75-77.
- Коломеец А. А. // Сб. Алкоголизм и неалкогольные токсикомании. М.: МЗ РСФСР, 1985. С. 52-55.
- Коротких И.Н., Быков Э.Г., Рослякова Е.В. // Тезисы конф. гос. мед. академии. Воронеж, 1998. С. 35-36.
- Кошкина Е.А. // Вопросы наркологии. 2001. №3. С. 61-67.
- Крылов Б. В., Дербенев А. В., Подзорова С. А. и др. // Рос. физиол. журнал 1999. Т. 85, №2. С. 225-236.
- Кузнецова А. С., Лихачева Н. В., Шепелева С. Д. и др. // Вопросы наркологии. 1990. №2. С. 20-23.
- Курбат М.Н., Лелевич В.В. // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Материалы межд. симпозиума. Гродно, 2004. С. 77-81.
- Курбат М.Н., Лелевич В.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т.65, № 5. С. 27-28
- Курбат М.Н., Лелевич В.В. // Эксперим. и клинич. фармакология. 2002. Т. 65, № 5. С. 27-28.
- Курбат М.Н., Лелевич В.В. // Нейрохимия. 2001. Т. 18, № 3. С. 222-226.
- Лелевич В. В. // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Материалы межд. симп. Гродно, 2004. С. 81-86.
- Лелевич В.В., Абазид Х., Винницкая А.Г., Дорошенко Е.М. // Нейрохимия. 2005. Т. 22, № 1. С. 38-43.
- Лелевич В.В., Селевич М.И., Панченко Л.Ф. и др. // Вопросы мед. химии. 1999. Т. 45, № 5. С. 357-367.
- Лелевич С.В. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2006а, № 3. С. 111-116.
- Лелевич С.В. // Журнал ГрГМУ. 2006б. № 3. С. 100-101.
- Лелевич С.В. // Тезисы докл. конференции студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. Макшанова И.Я. 2006в С. 182-183.
- Лелевич С.В. // Сборник научных статей Республиканской конференции, посв. 75-летию кафедры общей химии БГМУ «Актуальные вопросы молекулярной эволюции и биохимии». Минск, 2006г. С. 100-102.
- Лелевич С.В., Киселевский Ю.В. // Журнал ГГМУ. 2005. № 1. С. 28-30.
- Лелевич С.В. // Биомедицинская химия. 2004а. Т. 50, вып. 3. С. 273-276.
- Лелевич С.В. // Экологические проблемы профпатологии и гигиены труда, токсикологии, иммунологии и аллергологии: Материалы научно-практич. конф. Минск, 2004б. С. 86-87.
- Лелевич С.В. // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Материалы межд. симп. Гродно, 2004в. С. 94-97.

- Лелевич С.В., Лазарева А.В. // Успехи современной медицины и биологии: Материалы межд. конф. Гродно, 2002. С. 191-192.
- Литвинова С.В., Шульговский В.В., Панченко Л.Ф. и др. // Вопросы наркологии. 1997. № 4. С. 43-49.
- Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Царегородцев Т.М. // Тер. архив. 1999. № 9. С. 39-44.
- Лукачер Г. Я., Врублевский А. Г., Ласкова Н.Б. // Журнал невропат. и псих. им С. С. Корсакова. 1987. №11. С. 1653-1657.
- Майский А. И., Ведерникова Н. Н., Чистяков В. В. Биологические аспекты наркоманий. М., 1982.
- Марри Р., Греннер Д., Мейес П. Биохимия человека: В 2 т. М.: Мир, 1993. Т. 1. С.181-188.
- Мишнаевский А.Л. // Профилактика и реабилитация в наркологии. 2002. № 1. С. 36-38.
- Морозов Г. В., Боголепов Н. Н. Морфинизм. М.: Медицина, 1984.
- Москаленко В.Д. // Вопросы наркологии. 1991. № 3. С. 42-44.
- Непесова О. Б., Беркелиева С. У. // Здравоохранение Туркменистана. 1992. №5. С. 36-38.
- Непесова О. Б., Беркелиева С. У. // Здравоохранение Туркменистана. 1992. №6. С. 41-46.
- Непомнящих Г. И., Толоконская Н. П., Сахарова Е. Г. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1999. Т.128, №9. С. 351-355.
- Новоженков В.Г., Певцов Т.В. // Военно-мед. журнал. 2001. Т. 322, № 9. С. 30-31.
- Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977.
- Оленко Е.С., Скворцов Ю.И., Панченко Л.Ф. // Вопросы наркологии. 2001. № 2. С. 65-75.
- Осташевская Н. Г., Надточный А. А. // Сб. Алкоголизм и неалкогольные токсикомании. М.: МЗ РСФСР, 1987. С. 94-97.
- Панченко Л.Ф., Теретимена Н.Н., Гуревич К.Г. // Нейрохимия. 2002. Т. 19, № 1. С. 26-32.
- Панченко Л.Ф., Пирожков С. В., Немоловский А.В. и др. // Вопр. наркол. 1998. №1. С. 50-53.
- Паткина Н.А. Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. Л.: 1-й ЛМИ, 1984.
- Певцов Г.В. // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.45. Москва. 2001. 26с.
- Пишель В.Я. // Совр. проблемы токсикологии. 2000. № 4. С. 57-59.
- Пятницкая И. Н. Наркомании: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994.
- Пятницкая И.Н. Клиническая наркология. Л.: Медицина, 1975.
- Раденкова- Саева Ю., Петрунов Б. // Инфектология. 2000. 37, № 2. С. 25-26.
- Раут Ч.П., Стефен А. Наркология. М., 2000.

Рохлина М. Л. // Актуальные проблемы соматопсихиатрии и психосоматики: Тезисы докл. на Пленуме правл. общества психиатров. Челябинск, 1990. С. 225-227.

Селевич М.И., Лелевич В.В., Развадовский Ю.Е. // Наука – производству: Материалы 2-й межд. научно- практич. конф. Гродно, 1998. С. 195-198.

Селевич М. И., Лелевич В. В., Виницкая А. Г. и др. Патол. физиол. и эксперим. терапия. М., 1999.

Селевич М.И., Лелевич В.В., Развадовский Ю.Е. // Нейрохимия. 1999. Т. 69, № 1. С. 62-65.

Сиволап Ю.П., Савченков В.А. и др. // Журнал неврол. и псих. 2000. Т. 100, № 6. С. 64-65.

Сиволап Ю.П., Саеченков В.А., Мишнаевский А.Л. // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. Т. 100, № 6. С. 64-65.

Сигуля Е.Е., Сахарова И.А. // Новости науки и техники. Сер. мед. алкогол. болезнь ВИНТИ. 2001. № 12. С. 1-3.

Сипухин Я.М., Удалова С.В. и др. // Вести рентген. и радиологии. 2001. № 1. С. 4-9.

Соколовский В.В. // Вопросы мед. химии. 1998. №6. С. 2-11.

Солодун Ю.В., Лелюх Т.Д., Маслаускене Л.С. // Суд.-мед. экспертиза. 1998. Т. 41, № 6. С. 17-20.

Судаков С.К., Теребилина Н.И., Медведева О.Ф. // Нейрохимия. 2000. Т. 17, № 3. С. 207-210.

Сушкова В.В., Стогний Н.А., Касьянова Н.Н. // Укр. биохим. журнал. 1992. Т.64, № 4. С. 116-119.

Третьякова Т.А. Энергетический гомеостаз. Новосибирск, 1980.

Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии: В 3 т. М.: Мир, 1983. Т. 3. С. 1400-1424.

Фридман Л., Флеминг Н., Робертс Д., Хайман С. Наркология. М.: Бином, 1998.

Хацкель С.Б., Ходов Д.А. // Тезисы конф. «Мама - мой мир». СПб, 2000. С. 113-115.

Чобанов Н.Г., Воронина Т.А., Бойко С.С. // Бюлл. экспер. биологии и медицины. 1995. № 9. С. 273-275.

Чуба П.С. // Инфекционные болезни. 2000. № 2. С. 70-73.

Шабанов П.Д. Основы наркологии. С.- Птб: Лань, 2002.

Шерстюк Б.В., Пиголкин Ю.И. // Суд.-мед. экспертиза. 1999. Т. 42, № 2. С. 29-32.

Шипилов А. // Вопр. наркол. 1991. №2. С. 19-21.

Шпизель Р. С., Месяцева Е. Ю., Гуцал Р. Р. // Укр. кардіол. ж. 1995. №2. С.86-87.

Юлиш Е.И., Степанова Г.Г., Коренева Л.С. // Педиатрия, акушерство и гинекология. 2000. № 2. С. 47-48.

Ade-Biassette H., Marc B., Benhaïem-Sigaux N. et.al. // Arch. anat. et cytol. pathol. 1996. Vol. 44, №1. P. 12-17.

Alroomi L., Davidson J. // Arch. Dis. Child. 1988. Vol. 63. P. 81-83.

- Anderson W. F., Fletterick R.J., Steitz T.A. // J. Mol. Biol. 1974. Vol. 86, № 2. P. 267-269.
- Bailey K. // J. Psychosoc. Nurs. 2004. Vol. 42, № 6. P. 14-18.
- Bakalska M., Denkova R., Nikitov B. // Tes. Bulg. Sci. 1994. Vol. 47, № 8. P. 109-112.
- Bardo M.T., Miller J.S., Neisewander J.L. // Ibid., 1984. Vol. 21, P. 545-549.
- Beardsley P.M., Balster R.L., Harris L.S. // J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1986, Vol. 239, №2, P. 311-319.
- Bedford J.J., Leader J.P. // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 264. P. 1164-1179.
- Bell G., Lau K. // Pediatr. Clin. North. Am. 1995. Vol. 42. P. 261-281.
- Bhargava H. // Gen. Pharmacol. 1995. Vol. 26, № 5. P. 1049-1053.
- Bickel W.K., Higgins S.T., Stitzer M.L. // Drug Alc. Dependence. 1986. Vol. 18. P. 165-171.
- Bosma A., Ten Kate F. J. W. // Tijdschr alcohol, drugs en andere psychotrope stoffen. 1995. Vol. 21, №2. P. 103-107.
- Bozarth M. Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs New York, Springer – Verlag, 1987.
- Bozarth M.A., Wise R.A. // J. Amer. Med. Assoc., 1985. Vol. 254, № 1. P. 81-83.
- Bozarth M.A. // Ibid. 1985. Vol. 22. P. 241-273.
- Bozarth M.A. // Ibid. 1986. Vol. 23. P. 241-273.
- Bozarth M.A. // Ibid. 1987. Vol. 34. P. 635-658.
- Brent R. // Med. Develop. for the treatm. of Pregnant Add. 1995. P. 130-184.
- Carboni E., Acguas E., Leone P. // Psychopharmacology (Berl.). 1989. Vol. 97, № 2. P. 175-178.
- Cardinale G. J., Donnerer J., Finck A.D. et al. // Life Sci. 1987. Vol. 40. P. 301-306.
- Carrigall W. A., Vaccarino F. J. // Pharmacol. Biochem. and Behav. 1988. Vol. 30, №2. C. 443-450.
- Ceriello A., Giugliano D., Passariello N. et. al. // Hormone and Metab. Res. 1987. Vol. 19, № 9. P. 430-433.
- Chait L.D., Uhlenhuth E.h., Johanson C.E. // Pharm. Biochem. and Behav. 1986. Vol. 24, №6. P. 1665-1672.
- Chang Y.-Y. H., Ho J. K. // Biochem. Pharmacol. 1979. Vol. 28. P. 1373-1377.
- Chavkin W., Breitbart V. // Addict. 1997. V. 92, №9. P. 1201-1205.
- Collins R.J., Weeks J.R., Cooper M.M. et. al. // Psychopharmacol. 1984. Vol. 82. P. 6-13.
- Colpaert F.C., Janssen P.A.J. // Psychopharmacol. 1986. Vol. 90, №2. P. 222-228.
- Correia M. A., Wong J. S., Salivan E. // Chem. Biol. Interact. 1984. Vol. 49. P. 255-268.
- Crofts N. // Drug and Alcohol. Rev. 1994. Vol. 3, №3. P. 235-237.
- De Rosset S.E., Holtzman S.G. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1986. Vol. 237, №2. P. 437-444.

- De Witte P. Drug Discrimination. Applications in CNS Phar. Amsterdam, 1982.
- Deyani L., Deyani C. // Trends. Biochem. Sci. 1980. Vol. 5, № 12. P. 337-341.
- Di Belgiojoso B. G., Bertoli S., Lagona C. et. al. // Attuale neurol. e. dialitiche 88: Ospedale San Carbo Barromeo Milano, 1998. P. 161-173.
- Doberazak T., Stefen K. // J. Pediatr. 1991. Vol. 18. P. 933-937.
- Domino E. // Adv. Biochem. Psychopharmacol. 1979. № 20. P. 339-355.
- Dworkin S.J., Guerin G.F., Goeders N.E. et.al. // Psychopharmacology. 1984. Vol. 82. P. 282-286.
- Ettenberg A. // Physiol. Behav. 1980. Vol. 24. P. 755-758.
- Fishman M.W., Schuster Ch.R. // Fed. Proc. 1982. Vol. 41. P. 241-246.
- Fox A. // J. R. Soc. Med. 1995. Vol. 88, № 9. P. 502-504.
- Gaiardi M., Bartoletti M., Cubellini C. et. al. // Neuropharmacology. 1986. Vol. 25, №2. P. 119-123.
- Grabowski J., Cherek D.R. The Neurobiology of Opiate Reward Process. Elsevier, 1983.
- Guerin J. M., Kevorkian J. P. // Vie med. 1990. Vol. 71, №16. P. 679-680.
- Hansen J., Veneziale C. // J. Lab. and Clin. Med. 1980. Vol. 95, № 1. P. 133-143.
- Herz R.S., Beninger R.I. // Psychopharmacol. 1987. Vol. 92, № 3. P. 365-370.
- Holtzman S.G. // Drug Alc. Dependence. 1985. Vol. 14, № 3. P. 263-282.
- Imamura K., Tanaka T. // Methodes in Enzymology. N. Y.: Academic Press., 1982. Vol. 90. P. 150-165.
- Iwamoto E.T. // Alc. Drug Research. 1986. Vol. 6. P. 265-276.
- Jahannesson T., Wood L. A. // Acta pharmacol. 1964. Vol. 21. P. 381-396.
- Jasinski D.R., Kenzie L., Preston P.D. // Clin. Pharmacol. and Ther. 1985. Vol. 38, №5. P. 544-548.
- Jasinski D.R., Preston K.L. // Psychopharmacol. 1987. Vol. 91, №3. P. 243-278.
- Koek W., Slangen J.L. // Psychopharmacol. 1984. Vol. 82. P. 168-173.
- Kosterlitz H. W. // Nature. 1987. Vol. 330. P. 606.
- Kumor K.M., Haertzen Ch., Johnson R.E. et. al. // J.Pharmacol. and Exp. Ther. 1986. Vol. 238, №3. P. 960-968.
- Little B., Snell L. // J. Reprod. Med. 1990. Vol. 35. P. 159-162.
- Locke K.W., Holtzman S.G. // Psychopharmacol. 1985. Vol. 87, №1. P. 1-6.
- Mandorano C., Weiss N., Frieri M. // Ann. Allergy. 1985. Vol. 54, №5. P. 385-389.
- McBride W., Murphy J., Jkemoto S. // Behav. Brain. Res. 1999. Vol. 101, № 2. P. 129-152.
- McCarthy P.S., Metcalf G., Howe S.J. // Pharm. Biochem. and Behav. 1982, Vol. 16. P. 725-729.
- McCombie L., Elliott L., Farrow K. et al. // Addict. 1995. Vol. 90. P. 1117-1118.
- Meisch R.A. // Ibid. 1987. Vol. 27. P. 367-371.

- Melandri R., Re G., Lanzarini C. et al. // J. Toxicol. Clin. toxicol. 1996. Vol. 34, №2. P.199-203.
- Mello N.K., Mendelson J.H., Kuehnle J.C. et. al. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1981. Vol. 216, №1. P. 45-54.
- Miller B., Cottan G. // Arch. Biochem. and Biophys. 1987. Vol. 259, № 1. P. 66-78.
- Misra A. L., Mitchell C. L., Woods L. A. // Nature. 1971. Vol. 232. P. 48-50.
- Moller H. G., Nowak K., Kuschinsky K. // Psychopharmacology. 1987. Vol. 91, № 1. P. 50-55.
- Montisci M., De Caro R., Giorgetti R. et al. // Clin. neuropathol. 1996. Vol. 15, №3. P.178.
- Mucha R.F., Iversen S.D. // Ibid. 1982. Vol. 184. P. 241-247.
- Nagamatsu K., Kido Y., Terao T. et al. // Ibid. 1981. Vol. 31. P. 1451-1457.
- Nagamatsu K., Kido Y., Terao T. et al. // Life Sci. 1982. Vol. 30. P. 1121-1127.
- Nagamatsu K., Ohno Y., Ikebuchi H. et al. // Biochem. Pharmacol. 1986. Vol. 35. P. 3543-3548.
- Narcotic Drugs: Biochemical Pharmacology. New York, 1971.
- Needham W. P., Schuster L., Kanel G. C., Thompson M. L. // Toxicol. appl. Pharmacol. 1981. Vol. 58. P. 157-170.
- Needman W., Schuster L., Kanel G. // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981. Vol. 58. P. 157-170.
- Nemeth-Coslett R., Henningfield J.E., O'Keeffe M.R. // Pharm. Biochem. and Behav. 1986. Vol. 25. P. 659-665.
- Nie X., Zongyao W., Lixin H., Dagong S. // Biorheology. 1999. Vol. 36, № 2. P. 37.
- Numan S., Lane-Ladd S., Zhang L. // J. Neurosci. 1998. Vol. 18, № 24. P. 10700-10708.
- Nutt D. // Lancet. 1996. Vol. 347, № 8993. P. 31-36.
- Ohno Y., Nagamatsu K., Kawanishi T. et al. // Biochem. Pharmacol. 1988. Vol. 37. P. 2862-2863.
- Olofsson M., Buckley W. // Acta Paediatr. 1983. Vol. 71. P. 403-406.
- Olofsson M., Buckley W., Friis-Hansen B. // Acta Paediatr. 1983. Vol. 72. P. 407-410.
- Pasternak G., Kolesnikov Y., Babey F. // Neuropsychopharmacology. 1995. Vol. 13. № 4. P. 309-313.
- Petroff O.A., Rothman D.L., Behar K.L., Hyder F., Mattson R.H. // Seizure. 1999. Vol. 3. P. 120-127.
- Pilkis S. // Biochem. Et. Biophys. Acta. 1970. Vol. 215, № 3. P. 461-476.
- Pinto F., Torrioli M. // Drug Alcohol Depend. 1988. Vol. 21. P. 43-47.
- Pons L. G., Carreras F., Borrás X. et al. // Amer. J. Cardiol. 1992. Vol. 69, №3. P. 238-241.
- Powell C., Connolly A., Charles S. // Toxicol. Lett. 1991. V. 55, № 2. P. 171-178.
- Retz K., Steele M. // J. Mol. Pharmacol. 1982. Vol. 22, № 3. P. 706-714.

- Risner M.E., Goldberg S.R. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1983. Vol. 224, № 2. P. 319-326.
- Sannerud C.A., Young A.M. // Ibid. 1987. Vol. 93. P. 59-68.
- Schaefer G.J., Michael R.P. // Ibid. 1985. Vol. 85. P. 289-294.
- Shippenberg T., Elmer G. // Crit. Rev. Neurobiol. 1998. № 12. P. 267-303.
- Sibson N.R., Dhankhar A., Mason G.F., Rothman D.L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 316-321.
- Soderling T., Schworer C., El- Maghrabi M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1986. Vol. 139, № 3. P. 1017-1023.
- Spagnolli W., De Venuto G., Mattarei M. et al. // Drug and Alcohol. Depend. 1987. Vol. 20, №3. P. 247-254.
- Spence J., Merrill M., Pitot H. // J. Biol. Chem. 1981. Vol. 256, № 4. P. 1598-1603.
- Stimmer B. // Adv. Alcohol. Subst. Abuse. 1987. Vol. 6, №3. P. 1-5.
- Supowit S., Harris B. // Biochim. et Biophys. Acta. 1976. Vol. 422, № 1. P. 48-59.
- Swift R. // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 1482-1490.
- Tennant F., Shannon J. et. al. // J. Psychoact. Drugs. 1991. Vol. 23, № 2. P. 135-149.
- Tennant f., Shannon J., Nork J. // J. Psychoact. Drugs. 1991. Vol. 23, № 2. P. 135-149.
- Thureson-Klein A., Wang-Yang J., Ho I.K. // Experientia. 1978. Vol. 34. P. 773-774.
- Torrheim K., Lowenstein J. // J. Biol. Chem. 1976. Vol. 251, № 23. P. 7322-7328.
- Vetulani J. // Pol. J. Pharmacol. 1999. Vol. 51, №3. P. 271-272.
- Vezina P., Stewart J. // Soc. Neurosci. 15-th Ann. Meeting Abstr. 1985. P. 345.
- Villareal D., Murphy W. A., Teitelbaum S. L. et al. // Amer. J. Med. 1992. Vol. 93, №4. P. 371-381.
- Vogt H. H. // Naturwiss. Rdsch. 1986. Vol. 39, № 3. P. 117-119.
- Volpe J. // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 399-407.
- Von Voigtlander P.F., Lewis R.A. // J. Pharmacol. Methods. 1983. Vol. 10. P. 277-282.
- Vreugdenhil G., Ligthart J., de Leeuw P. W. // Ned. tijdschr. 1992. Vol. 136, №25. P. 1213-1215.
- Wenger T., Moldrich G., Furst S. // Brain Res. Bull. 2003. Vol. 61, № 2. P. 125-128.
- Woods L. A. // J. Pharmacol. exp. Ther. 1954. Vol. 112. P. 158-175.
- Zhang L., Buccafusco I. // Brain Res. 1998. Vol. 803, № 1. P. 114-127.