РАЗДЕЛ X. БИОЛОГИЯ

Катюхин Л.Н.

К механизму формирования абстинентного синдрома

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова
(Россия, Санкт-Петербург)*

doi: 10.18411/sr-10-08-2017-29

idsp: 000001:sr-10-08-2017-29

Аннотация

В предлагаемом сообщении сделано предположение о механизме развития абстинентного синдрома, в основе которого лежит истощение *in situ* рецепторного аппарата клеток нервной системы. В присутствии экзогенных агонистов происходит блокада обратных связей по целенаправленной поставке эндогенных нейропептидов.

Ключевые слова: абстинентный синдром, рецепторы, нейропептиды, ацетальдегид, наркотики, гомеостазис.

Abstract

The mechanism of withdrawal syndrome is supposed based on the depletion of the receptor apparatus of the nervous system cells *in situ*. The feedback of the targeted delivery of endogenous neuropeptides are blocked in the presence of exogenous agonists.

Keywords: withdrawal symptoms, receptors, neuropeptides, acetaldehyde, drugs, homeostasis.

Как известно, эпизодический прием наркотических средств вызывает состояние абстиненции, а их систематическое употребление - привыкание и развитие наркотической зависимости. Попав в кровеносную систему, экзогенные агонисты разносятся по телу, скапливаются в почках, легких, печени, селезенке, пищеварительном тракте и, преодолевая гематоэнцефалический барьер, в головном мозге. Несмотря на то, что они быстро метаболизируются печенью, их следы в течение длительного времени обнаруживаются в моче. Поступающие в организм наркотические препараты подменяют естественный эндогенный уровень в дозировках, на порядки превышающих объем естественной продукции этих медиаторов, вследствие чего и возникает гедонический эффект. К примеру, употребление алкоголя вызывает увеличение концентрации ацетальдегида в крови, который, соединяясь с катехоламинами, образует морфиноподобное вещество, участвующее в развитии зависимости от алкоголя [1-3].

Таким образом, экзогенные психоактивные вещества встраиваются в механизмы нейрохимической, эндокринной, метаболической регуляции и включаются в них как постоянный компонент. При длительных приемах поступление таких веществ становится необходимым для нормальной работы организма, т.к. мозг перестает вырабатывать их совсем. В организме вынужденно формируются новые функциональные стереотипы с поправкой на постоянное присутствие психоактивного вещества. Такова общая схема установления наркотической зависимости. Роль явлений в развитии и поддержании абстинентной зависимости остается на стадии обсуждения, предлагаются динамические модели, связанные с изменениями в мезолимбической допаминовой системе [4,5]. Однако причина блокады эндогенной выработки нейромедиатора в присутствии экзогенного метаболита остается невыясненной.

Нейроны центральной нервной системы функционируют под постоянным влиянием опиатных нейропептидов. Предполагается существование нейронов-мишеней, не являющихся их продуцентами, и существуют нейроны, выделяющие эти нейропептиды. Оба вида нейронов тесно связаны между собой и чаще всего

функционируют в пределах одних и тех же нервных центров [6]. «Мишенью» определенного нейропептида является очень незначительная по протяженности часть его наружной мембраны, или рецептор, роль которого заключается в трансформировании полученной от лиганда информации в биологический ответ, т.е. эффекторную посылку на исполняющий орган, нервное возбуждение либо нервное торможение.

В организме нейропептиды выполняют чрезвычайно важную функцию: соблюдение баланса между различными (старт- и стоп-) зонами головного мозга в регуляции определенных эмоциональных состояний. Многие наркомании обусловлены развитием реакций привыкания и пристрастия к веществам, которые по своей химической природе не имеют ничего общего с опиатами. По-видимому, у всех таких веществ, различных по своему химическому составу, есть общее свойство включаться в метаболизм эндогенных нейропептидов, во всяком случае и те, и другие модулируют ноцицепцию [7].

Каждый эмоциональный центр, каждый нейрон являются саморегулирующимися системами, активно реагирующими на изменение гомеостаза, и имеют огромное количество рецепторных образований, часть из которых являются опиатными рецепторами. Опиодные нейропептиды отвечают за внутриорганный регуляцию и ее правильное функционирование. В норме некоторое количество опиатных рецепторов, входящих в состав постсинаптической мембраны синаптического образования постоянно связано с эндогенными опиатами и участвует в регуляции данной синаптической связи. Естественная выработка пула нейромедиаторов *in situ*, сопровождающая процесс нормального функционирования, находится под контролем обратных связей запуска систем подкрепления и восполняется целенаправленными поставками эндогенного нейромедиатора. Инъекции психоактивных веществ в дозах, намного превышающих естественный фон, приводят к неспецифической накачке и диффузному накоплению в крови, паренхиме и интерстиции экзогенных аналогов. Наркотик вмешивается в процесс доставки молекул нейромедиатора к нервным окончаниям. Скорость катаболизма нейротрансмиттера в нервных центрах превосходит таковую в этих тканях. По мере снижения запаса медиатора *in situ* требуется новые его поставки. Присутствие в интерстиции их аналогов блокирует сигнал об истощении запасов медиатора, синаптические связи оказываются в состоянии функциональной нехватки нейротрансмиттеров. В результате такой депривации деятельность нейрона изменяется настолько, что он, равно как и его соседи по конгломерации нейронов, становится неспособным выполнять свою основную функцию. Так, имеются многочисленные свидетельства в экспериментах на животных, что отдельные особи злоупотребляют наркотиками в ущерб жизненно важным формам активности, еде и сну. Некоторые даже погибают от истощения. Чтобы получить очередную дозу, к примеру, кокаина, грызуны готовы сотни раз нажимать на рычаг для подкрепления. Каждое новое введение в организм экзогенных заменителей опиоидных нейропептидов приводит к тому, что диффузное присутствие слабо катаболизируемого наркотика в интерстиции повышает порог срабатывания систем подкрепления естественными нейропептидами. Таким образом, по закону обратной связи длительное присутствие в организме суррогатных заменителей эндогенных опиоидов отрицательно сказывается на их синтезе и распаде. Для снижения избыточной концентрации нейромиттеров в синаптическую щель выделяется вещество, их расщепляющее – моноаминоксидаза [8]. В результате нейротрансмиттеры, даже если они и продуцируются, расщепляются быстрее, чем воспроизводятся, т.е. дезактивирующие ферментные системы, повышено активированы. К большому сожалению, уровень эндогенной выработки моноаминоксидазы ограничен определенными пределами. Развивается *физическая зависимость, которая проявляется* выраженными психическими и соматическими нарушениями. Эти нарушения обозначаются как синдром отмены, т.е. абстинентный синдром. Они облегчаются или на время полностью купируются новым введением наркотика. Однако очередная доза уже не оказывает своего действия как раньше. Организм переходит в состояние толерантности, когда адаптация к психоактивным веществам характеризуется уменьшенной реакцией на введение наркотика, и для достижения прежнего эффекта

требуется более высокая доза препарата. Снижение выработки эндогенных опиатов, алкоголя и других нейротрансмиттеров происходит из-за поступления извне все большего количества наркотика, который позволяет организму (и мозгу, в первую очередь) не пользоваться собственными ресурсами саморегуляции и активизации стабилизирующих систем. Вышеперечисленные функциональные изменения, которые произошли в организме в результате развития зависимости от психоактивных веществ, необратимы, и мозг функционирует неполноценно. Ситуация складывается близкой к катастрофической, сохранение жизненных функций становится невозможным. На наш взгляд, первый же прием наркотика, алкоголя и других веществ приводит к разбалансировке работы нервной системы за счёт включения всех перечисленных выше механизмов нарушения функций.

Выводы

1. В основе развития абстинентного синдрома лежит истощение *in situ* рецепторного звена нервных агломератов в результате блокады обратных связей по выработке и целенаправленной поставке эндогенных нейропептидов.
2. Зависимость от психоактивного вещества развивается с первого приема еще на доклинической, эпизодической стадии алкогольной интоксикации.

1. Волошин П.В., Бойко Т.П., Божко Г.Х. Роль ацетальдегида в действии алкоголя на центральные катехоламинэргические механизмы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1991. 91(10): 63-65.
2. Suokas A., Kupari M., Pettersson J. et al. The nitrefazole-ethanol interaction in man: cardiovascular responses and the accumulation of acetaldehyde and catecholamines // Alcohol.Clin.Exp.Res. 1985. 9(3): 221-227.
3. Foddai M., Dosia G., Spiga S. et al. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA // Neuropsychopharmacology. 2004. 29(3):530-536.
4. Heilig M., Egli M., Crabbe J.C. et al. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? // Addict Biol. 2010. 15(2):169-184.
5. Hirth N., Meinhardt M.W., Noori H.R. et al. Convergent evidence from alcohol-dependent humans and rats for a hyperdopaminergic state in protracted abstinence // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2016. 113(11):3024-3029.
6. Hallberg M. Neuropeptides: metabolism to bioactive fragments and the pharmacology of their receptors // Med. Res. Rev. 2015. 35(3):464-519.
7. Shinozaki T., Yamada T., Nonaka T. et al. Acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs interact with morphine and tramadol analgesia for the treatment of neuropathic pain in rats // J. Anesth., 2015, 29(3):386-395.
8. Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM. Possible use of amantadine in depression // Pharmacopsychiatry. 1999. 32(2):47-55.