

Нейрохимия опиатной наркомании

Патогенез

В патогенезе опиатной наркомании значительную роль играют нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем . Это касается практически всех изученных к настоящему времени нейротрансмиттеров: опиоидов, дофамина, норадреналина, серотонина, глутаминовой кислоты, ГАМК, глицина и т. д.

Сдвиги в системах нейротрансмиссии имеют непосредственное отношение к формированию феномена пристрастия, абстинентного синдрома, толерантности. В практическом плане существующая ныне фармакотерапия опиатной наркомании во многом направлена на коррекцию нарушенных связей между нейромедиаторными системами. Основными средствами, имеющимися в арсенале современной наркологии, по-прежнему считаются анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, ноотропы, блокаторы кальциевых каналов, адренотропные средства, антидепрессанты

Считается, что аддиктивный потенциал наркотических средств реализуется не только на уровне синаптической передачи, но включает также изменения систем вторичных месенджеров и даже генома. С этой точки зрения вполне понятны попытки исследователей использовать не только синаптотропные фармакологические препараты, но и средства, модулирующие системы вторичных посредников. В данном контексте показательны успехи отечественных наркологов, предложивших использовать в фармакотерапии опиатной наркомании блокаторы кальциевых каналов

Нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем могут считаться начальным звеном патогенеза опиатной наркомании. Они же являются мишенью фармакотерапии при лечении абстинентного синдрома и в период поддержания ремиссии.

Нейрохимические аспекты опиатной наркомании

- функционирование опиоидных нейромедиаторных систем,
- нейрохимические основы толерантности и зависимости,
- состояние систем вторичных месенджеров и генома при наркомании.

Опиоидные рецепторы

Опиоиды (эндорфины, энкефалины и динарфины) относятся к числу пептидных нейротрансмиттеров. Важным элементом опиоидной нейромедиаторной системы являются соответствующие рецепторы. Предположения о наличии опиоидных рецепторов (ОР) высказаны еще в середине 50-х гг. 20-го столетия. В 70-х годах выделены эндогенные лиганды ОР эндорфины, энкефалины и динарфины. В первой половине 90-х гг. осуществлено клонирование рецепторов

Первоначальное обозначение классов ОР мю, каппа и дельта в основном определялось названием определенного лиганда. Так, мю-рецепторы обозначены в соответствии с высоким сродством к агонисту морфину, каппа-рецепторы чувствительны к кетоциклозину. Подобные обозначения не отражали сродства рецепторов к их эндогенным лигандам. Как результат - наличие нескольких классификаций ОР .

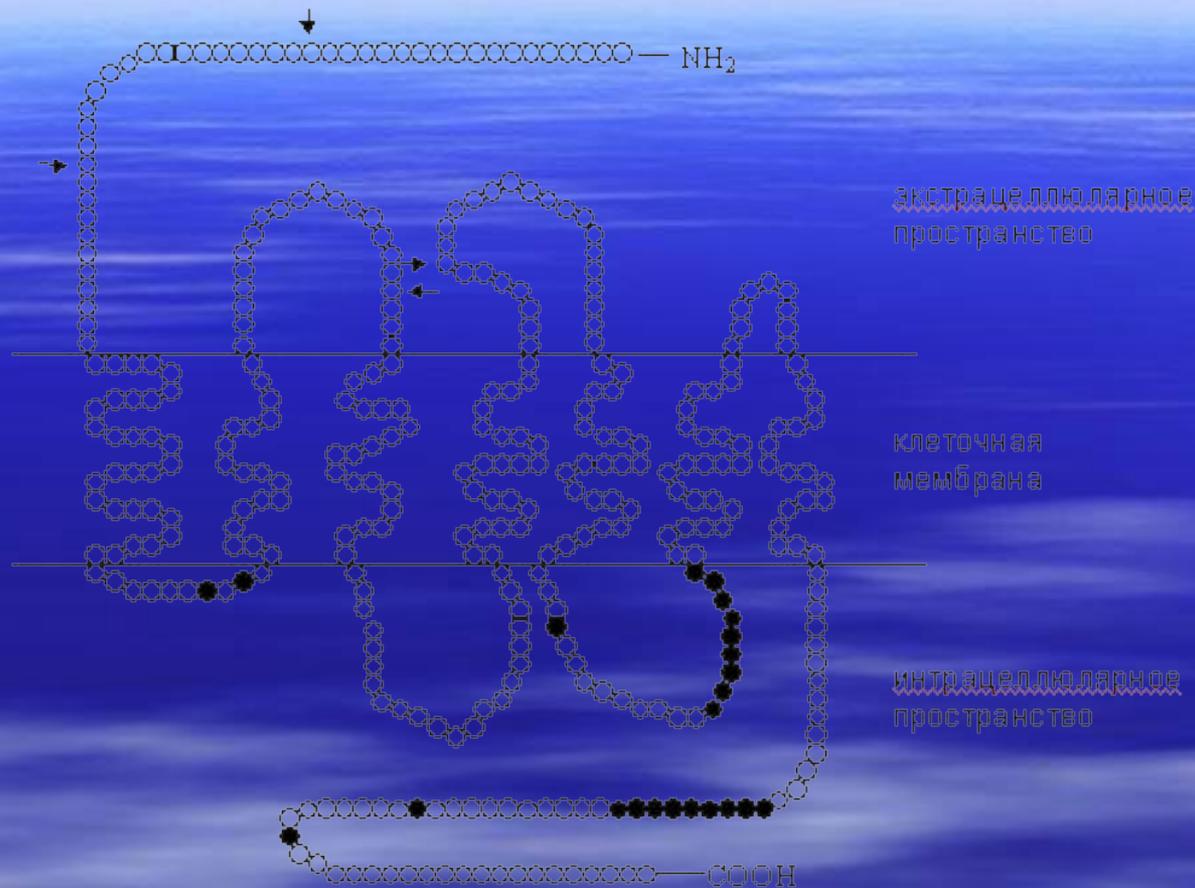
Классификация опиоидных рецепторов, рекомендуемая Международным Союзом фармакологов (IUPHAR)

Опиоидные	Опиоидные рецепторы		
	Фармакологическая номенклатура	Номенклатура молекулярно-биологическая	Номенклатура IUPHAR*
Энкефалины	дельта	ДОР	OP ₁
Динорфины	каппа	КОР	OP ₂
б-эндорфины	мю	МОР	OP ₃

Примечания: * - номер класса отражает динамику исследований по клонированию рецепторов: OP₁ клонированы раньше, чем OP₂ и OP₃;
 в современной научной литературе опиоидные рецепторы наиболее часто обозначают первоначальными аббревиатурами: мю, дельта и каппа; самостоятельность других классов опиоидных рецепторов (эпсилон, кси и ламбда) к настоящему времени признается не всеми исследователями рецепторов.

Опиоидные рецепторы относятся к семейству метаботропных, т. е. передача информации внутрь нейрона после связывания с агонистом осуществляется путем модуляции различных систем вторичных мессенджеров, в первую очередь аденилатциклазной . Есть сведения о наличии мест специфического связывания опиоидов в пределах кальциевых каналов, а также об их способности влиять на обмен калия и натрия .

Схема опиоидного рецептора



Примечания: темными кружками обозначены аминокислоты, подвергающиеся фосфорилированию посредством цАМФ-зависимых протеинкиназ и протеинкиназы С; стрелки - места возможного гликозилирования

Полипептидная цепь опиоидных рецепторов семь раз пронизывает нейрональную мембрану.

Соответственно, трансмембранные участки обозначают ТМ-1 - ТМ-7.

Трансмембранные домены ассоциированы с гуаниннуклеотидсвязывающими белками - G-белками.

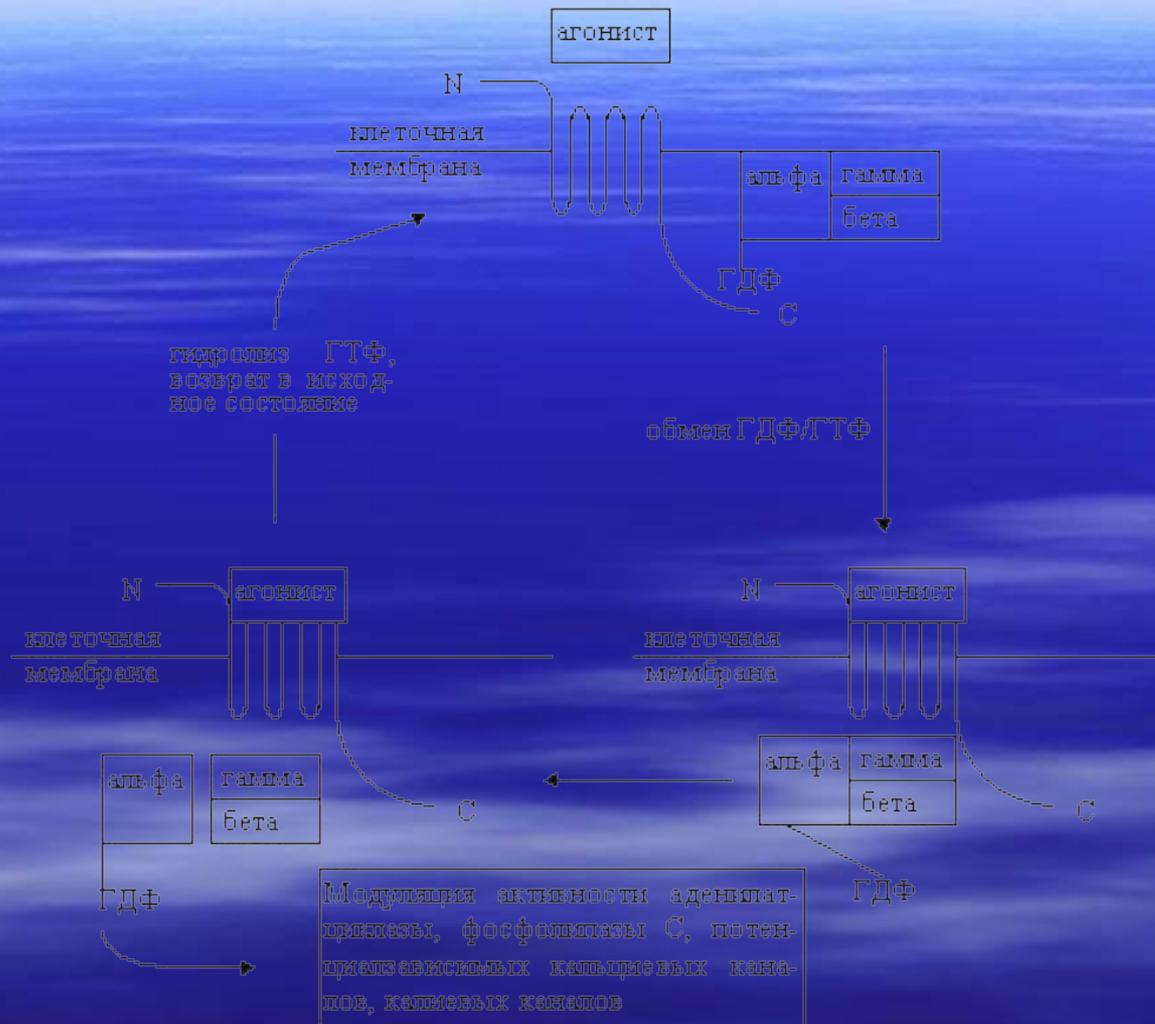
NH₂-терминаль, экстрацеллюлярные петли и верхушка ТМ-4 являются участками связывания агонистов и антагонистов.

Однако для каждого рецептора участки рецептирования лигандов различны: в дельта-рецепторах это третья экстрацеллюлярная петля, в мю-рецепторах - первая и третья экстрацеллюлярные петли, в каппа-рецепторах - 2-я экстрацеллюлярная петля и верхушка TM-4 .

Пока остается открытым вопрос о ключевых аминокислотных остатках, участвующих в рецептировании.

С-терминаль и интрацеллюлярные петли имеют несколько участков для фосфорилирования с помощью протеинкиназ, регулируемых циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и протеинкиназой С.

Схема взаимодействия G-белка с опиоидным рецептором (цикл G-белка)



Наиболее изученными путями трансдукции интрацеллюлярного сигнала с участием опиоидных рецепторов являются модуляция активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, потенциалзависимых кальциевых каналов и калиевых каналов. Все названные пути передачи информации предполагают участие G-белков

G-белок - гетеромерный белок, ассоциированный с мембраной. Он включает альфа-, бета- и гамма-субъединицы. В покое все три субъединицы связаны между собой, а альфа-субъединица взаимодействует с гуанозиндифосфатом (ГДФ).

После рецептирования агониста облегчается связывание опиоидного рецептора с G-белком. Далее ГДФ заменяется на гуанозинтрифосфат (ГТФ) в альфа-субъединице, а весь комплекс G-белка диссоциирует на два фрагмента: "альфа" и "бета-гамма". Свободные субъединичные комплексы способны взаимодействовать с эффекторами аденилатциклазой, фосфолипазой C, калиевыми и кальциевыми каналами.

альфа-Субъединица, обладающая внутренней ГТФ-азной активностью, гидролизует ГТФ до ГДФ после взаимодействия с эффектором. При этом каталитическая активность субъединицы теряется, она диссоциирует из комплекса с эффектором. В последующем происходит реассоциация всех субъединиц, и система возвращается в исходное состояние

Гуаниннуклеотидсвязывающие белки отличаются гетерогенностью, что, в свою очередь, определяется множественностью изоформ входящих в их состав субъединиц. Например, идентифицированы 16 типов альфа-субъединицы, 7 – бета- и 5 - гамма-субъединицы. Эффекторы, с которыми взаимодействуют G-белки, также неоднородны. Так, существует не менее десяти разновидностей аденилатциклазы . Все это предопределяет множественность путей трансдукции, медируемых G-белками.

Вторым по значимости 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 образуется 2 важнейших продукта - диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат.

Оба вещества считаются вторичными мессенджерами. Диацилглицерол является мощным эндогенным активатором 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.

Краткая характеристика опиоидных рецепторов

дельта-рецепторы

Рецепторы типа OP1 (дельта-рецепторы). Доказано существование минимум двух подтипов OP1: дельта1- и дельта2-рецепторы (OP1A и OP1B). Эндогенными лигандами OP1 являются лей- и метэнкефалины, предшественником которых является проэнкефалин А. Синтетические лиганды этих рецепторов - BW373U86 и SNC80 (агонисты), а также ICI154.129, ICI174.864, калтриндол, TIPP, TIPP(пси) (антагонисты). Плотность OP1 в головном мозге млекопитающих значительно ниже в сравнении опиатными рецепторами других типов. Их преимущественная локализация - обонятельные луковицы, стриатум, неокортекс и прилежащее ядро. Концентрация OP1 в стволе, таламусе и гипоталамусе существенно ниже. OP1-рецепторы участвуют в регуляции многих физиологических процессов: болевой чувствительности (в том числе и на спинальном уровне), когнитивных функций, настроения, зрения, дыхания, двигательной активности. Показано вовлечение OP1-рецепторов в ингибирование эвакуаторной функции кишечника.

каппа-рецепторы

Рецепторы типа OR2 (каппа-рецепторы). Существует не менее трех подтипов каппа-рецепторов: каппа1-, каппа2- и каппа3-рецепторы. Наиболее изученными считаются каппа1-рецепторы. Возможно, имеется лишь один сайт этих рецепторов, меняющий свою аффинность в зависимости от особенностей взаимодействия с G-белками. Предшественником эндогенных агонистов каппа-рецепторов динорфинов А и Б является продинорфин. К агонистам относятся также кетоциклазоцин, этилкетоциклазоцин, бремазоцин, бензодиазепин, тифлуадом. Среди антагонистов данных рецепторов наибольшее сродство проявляет норбиналторфимин. OR2-рецепторы вовлечены в регуляцию нейроэндокринной секреции, диуреза, ноцицепции, потребления пищи. Они обнаружены также на иммунокомпетентных клетках.

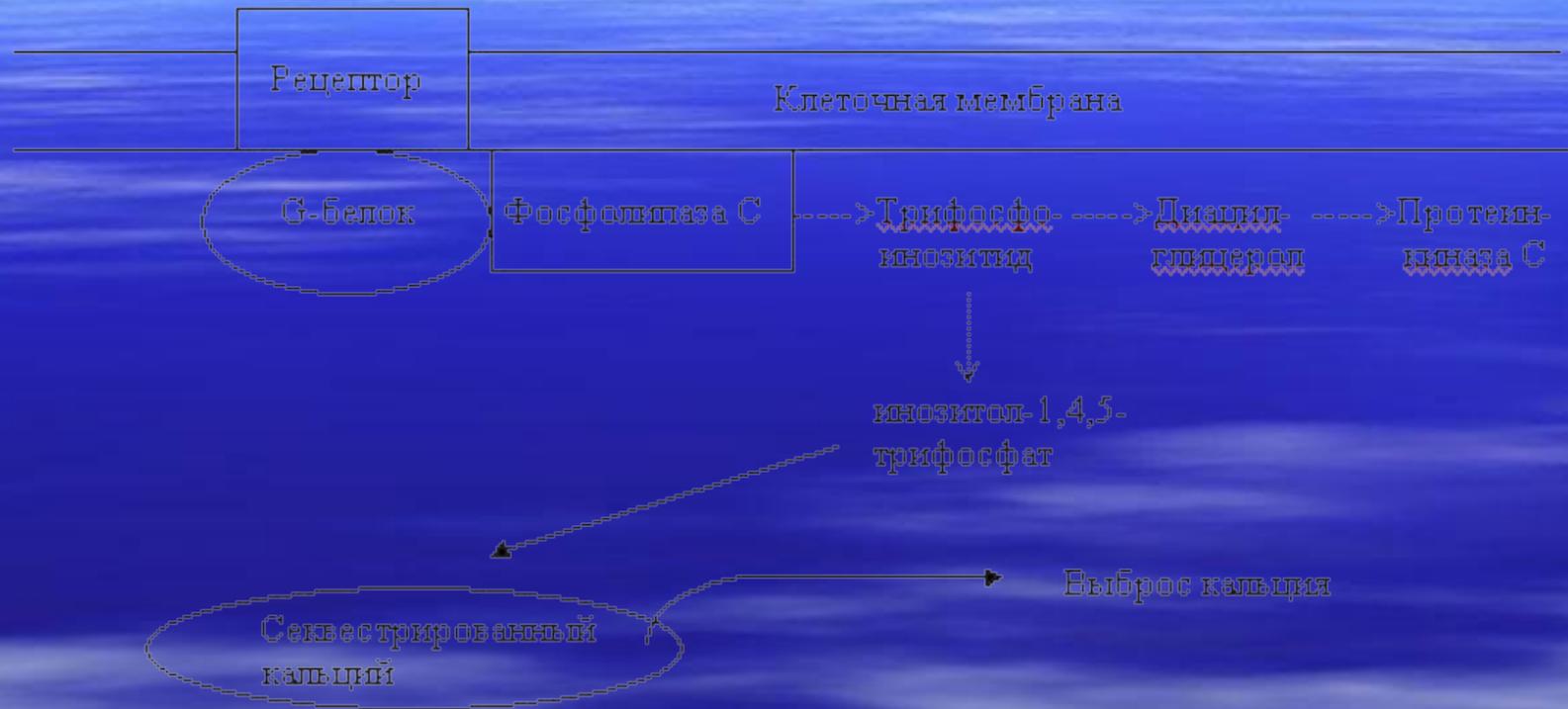
мю-опиоидные рецепторы

ОР3-рецепторы - наиболее изученный тип. Как и в случае каппа-рецепторов, подразделение на 2 подтипа не может считаться вполне доказанным, так как это может быть одна популяция рецепторов, ассоциированная с различными G-белками. Эндорфины, эндогенные агонисты мю-рецепторов, образуются путем протеолитической деградации предшественника проопиомеланокортина. В ткани мозга обнаружен также эндогенный морфин, являющийся частичным агонистом мю-рецепторов. Кроме морфина, агонистами этих рецепторов являются фентанил, суфентанил, оментанил, аналог мет-энкефалина FK 33.824, а также пептиды DAMGO, DAGO, DAGOL. К антагонистам относят налоксон, налтрексон, налоксазон, налоксоназин и др.

Плотность мю-рецепторов в зависимости от структуры головного мозга выглядит следующим образом: стриатум > неокортекс > таламус > прилежащее ядро > гиппокамп > миндалина. Выявляются они в задних рогах спинного мозга. Менее богаты мю-рецепторами околопроводное серое вещество и ядра шва. Очень низка их плотность в гипоталамусе. Большую группу составляют периферические мю-рецепторы.

Среди функций, регулируемых ОР3-рецепторами, следует отметить ноцицепцию, дыхание, память, обучение, секрецию нейrogормонов, сократительную активность кишечника и другие.

Упрощенная схема фосфатидинозитидного цикла



пептидергическая нейромедиаторная система

В пептидергической нейромедиаторной системы, передача осуществляется с участием нейропептида ноцицептина или орфанина FQ.

По структуре и функциям орфановые рецепторы очень близки к опиоидным, поэтому их нередко называют ORL-1 рецепторами (opioid receptor like-1) . Идентичность по аминокислотам у рецепторов ORL-1 в сравнении с опиоидными рецепторами достигает 63-65%. Наибольшая гомология - с каппа опиоидными рецепторами . Орфановый рецептор мыши состоит из 367 аминокислотных остатков, а человека - из 370.

В ЦНС млекопитающих ORL-1-рецепторы расположены во многих структурах: в миндалях, гиппокампе, ножке эпифиза, перегородке, гипоталамусе, стволе головного мозга (голубое пятно, парабрахияльные ядра, дорсальные ядра шва), в стриатуме, мозжечке, в дорсальных и вентральных рогах спинного мозга. Обнаружены ORL-1-рецепторы и в периферических тканях, в том числе на клетках иммунной системы.

Эндогенный лиганд ORL-1-рецепторов ноцицептин/орфанин FG состоит из 17 аминокислотных остатков, что соответствует длине лиганда каппа-рецепторов динорфина A. Ноцицептин значительно короче бета-эндорфина, но длиннее мет- и лей-энкефалинов.

Передача сигнала рецепторами ORL-1 осуществляется с участием сопряженных G-белков посредством модуляции активности аденилатциклазы, тока K^+ внутрь клетки и потенциалзависимых кальциевых каналов. Особо чувствительны к возбуждению ORL-1-рецепторов кальциевые каналы N-типа (регулируют экзоцитоз нейротрансмиттеров).

Доказано участие рецепторов ORL-1 в регуляции процессов ноцицепции (гиперальгезия), памяти и обучения, внимания, эмоций, локомоции, нейроэндокринной секреции, зрения, вкуса, потребления пищи, сокращения гладкой мускулатуры, иммуногенеза. Появляются сообщения об участии ноцицептина и его рецепторов в формировании толерантности к опиатам.

Как известно, одним из основных компонентов формирования пристрастия является активация церебральной системы вознаграждения (reward system).

Центральное звено этой системы - дофаминергические нейроны A10 вентральной области покрышки (**ventral tegmental area**) и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (**nucleus accumbens**) и в префронтальную кору. Тоническая активация системы вознаграждения медируется высвобождающимся в прилежащем ядре дофамином через D1- и, возможно, через D2-рецепторы. К нейроанатомическим субстратам системы награды относят также голубое пятно, миндалину, околопроводное серое вещество, латеральный гипоталамус, шов, бледный шар.

Схема взаимодействия опиоидных и дофаминергических систем вентральной области покрышки и прилежащего ядра



В регуляции функциональной активности ДА-ергической мезолимбической системы вознаграждения принимают участие опиоидные рецепторы всех трех типов. мю- и дельта-Опиоиды активируют ДА-ергические нейроны А10 вентральной области покрышки опосредованно - посредством блокирования тормозных ГАМК-интернейронов . При этом усиливается базальная секреция дофамина в nucleus accumbens, и активируется система вознаграждения . Каппа-рецепторы тормозят экзоцитоз дофамина в прилежащем ядре (пресинаптическое торможение). Подавление выброса дофамина в nucleus accumbens сопровождается развитием синдрома отмены (дисфория, тревожность и др.). Такие эффекты вызывают каппа-агонисты. Активация ДА-ергической мезолимбической системы награды связана с мю- и дельта1-опиоидными рецепторами, а дельта2-агонисты могут инициировать эффекты вознаграждения и без участия дофаминовой нейротрансмиссии . Считается, что дофаминергический мезолимбический путь - общая мишень для веществ, влияющих на мотивации (аддиктивные или наркотические агенты)

Системы вторичных мессенджеров при опиатной наркомагии

Нейрохимические проблемы толерантности и абстинентного синдрома

Модуляция систем вторичных передатчиков при хронической опиатной интоксикации имеет прямое отношение к формированию толерантности и абстинентного синдрома. Наиболее изучены изменения системы цАМФ, фосфоинозитидного каскада, кальциевого гомеостаза и обмена оксида азота (NO).

Негативные отношения между опиатами/опиоидами и аденилатциклазной системой первоначально показаны на клеточных культурах. Как оказалось, эти процессы требуют присутствия Na^+ и гуанозинтрифосфата (ГТФ). Торможение аденилатциклазы опиоидными рецепторами осуществляется через G-белки. Длительное воздействие опиатами сопровождается изменением активности как самой аденилатциклазы, так и сдвигами сопряженных систем: G-белков, протеинкиназ. Функциональные нарушения различных компонентов циклазного каскада носят отчетливый региональный характер (больше в тех структурах, которые вовлечены в системы вознаграждения), периода и способа наркотизации, химической структуры аддиктивного агента и других факторов.

Наркотизация крыс морфином сопровождалась достоверным повышением активности аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы в прилежащем ядре, голубом пятне, миндалине и таламусе. В гиппокампе, мозжечке, черной субстанции, вентральной области покрышки и в околопроводном сером веществе изучаемые показатели оставались в пределах нормы. Значительно изменялись уровни G-белков. Так, в прилежащем ядре отмечено понижение содержания G α 1, а уровни белков G α 2, G α 3 и G β не изменялись. В миндалине возрастали концентрации G α 1- и G α 2-белков, в то время как содержание G α 3 и G β было стабильным. В таламусе изучаемые показатели не отличались от контрольных. Выявленные сдвиги могут быть вовлечены в механизмы наркотической толерантности, зависимости и абстинентного синдрома.

Это подтверждается сходными изменениями аденилатциклазной системы при наркотизации животных другим аддиктивным веществом - кокаином. Препараты, не обладающие наркогенным эффектом (галоперидол, имипримин, флуоксетин, клонидин) в аналогичных условиях эксперимента не влияли на изучаемые показатели. Героин вызывал сходные изменения некоторых элементов системы цАМФ. Так, в прилежащем ядре крыс, получавших этот наркотик, выявлялось повышение активности растворимой и мембраносвязанной протеинкиназы. Напротив, иммунореактивность, относящаяся к гуаниннуклеотидсвязывающему белку G α , достоверно понижалась. В черной субстанции, стриатуме изучаемые показатели не отличались от контрольных значений .

Одной из причин дезинтеграции аденилатциклазной системы при развитии толерантности может быть нарушение взаимодействия опиоидных рецепторов с соответствующими G-белками. Так, если нативные дельта-опиоидные рецепторы ассоциированы G α 1-, G α 3- и G α -белками, то в условиях воздействия агониста-наркотика они связываются с G-белком типа G α 2. Сходные результаты получены и в опытах на других опиоидных рецепторах. Особое значение в развитии толерантности и зависимости придается способности рецепторов взаимодействовать с гуаниннуклеотидсвязывающим белком GS.

Модификация активности определенных G-белков оказывает влияние на функциональное состояние систем вознаграждения. Например, локальное введение коклюшного токсина (ингибитор гуаниннуклеотидсвязывающих белков G α и G β) в прилежащее ядро крыс сопровождалось активацией поведения самовведения героина и кокаина.

Как известно, система циклического аденозинмонофосфата регулирует биохимические процессы в клетке посредством фосфорилирования белков-мишеней [46]. Можно предположить, что нарушения в циклазной системе при наркотизации могут быть причиной последующих изменений на уровне фосфорилирования. Конечный результат - дизрегуляторное влияние на пластические процессы, энергообеспечение клетки, ионные каналы, стабильность биологических мембран, функциональное состояние генома.

Дезинтеграция многочисленных биохимических процессов может считаться основой формирования пристрастия, толерантности и абстинентного синдром. Если к этому добавить развивающиеся параллельно сдвиги в каскадах других вторичных мессенджеров (кальция, трифосфоинозиотида, диацилглицерола, циклического гуанозинмонофосфата, оксида азота), то сложность патогенеза наркозависимостей неизмеримо возрастает.

Наиболее длительным нарушением считается дезадаптивная экспрессия определенных участков генома в ответ на поступление в организм агента, обладающего аддиктивным потенциалом.

Такие изменения, даже после однократной инъекции, могут сохраняться несколько лет, а возможно - и всю жизнь.

Традиционно в патогенезе опиатной наркомании важное место отводили изменениям опиоидных рецепторов (десенситизация, down-regulation), дезинтеграции связей "опиоидные рецепторы - системы вторичных посредников", нарушениям дофаминергических и катехоламинергических нейромедиаторных систем. В последние годы внимание исследователей привлекают и другие нейрохимические системы, нарушения которых могут стать важным элементом патогенеза опиатной наркомании.

Есть сведения о вовлечении в механизмы толерантности к опиатами каскада "N-метил-D-аспаратные рецепторы - оксид азота". Участие N-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDA) и глутамата в механизмах толерантности к опиатам доказывається способностью антагонистов названных рецепторов модулировать состояние толерантности. В этом плане проявляют активность и агенты, тропные к участку связывания глицина. Места рецептирования 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. Есть данные о способности ингибиторов NO-синтазы (фермент, ответственный за синтез NO) и гуанилатциклазы влиять на толерантность к опиатам.

Одной из структур головного мозга, вовлеченных в развитие толерантности и физической зависимости, считается голубое пятно (*locus coeruleus*). Предполагается, что в голубом пятне в период формирования абстинентного синдрома активация NMDA нейромедиаторных систем происходит за счет усиления экзоцитоза глутамата, а этот процесс, в свою очередь, медируется каппа-опиоидными рецепторами. В этой связи поиск фармакологических средств, влияющих на процессы высвобождения глутамата, представляется весьма перспективным для современной наркологии

- Менее определено можно говорить о роли NMDA-рецепторов в модуляции систем вознаграждения при опиатной наркомании. Так, в nucleus accumbens эта система вовлечена в регуляцию поведения самовведения кокаина, но не героина .
- Важным элементом патогенеза опиатной наркомании в последние годы рассматривают так называемую антиопиоидную систему, включающую неопиоидные пептиды FF, орфанин (ноцицептин) и Tyr-W-MIF-1. Но о практическом применении агентов, модулирующих эти системы, говорить, по-видимому, преждевременно.

Изменения генома при опиатной наркомании

Представления о мутагенной активности опиатов начали формироваться в 70-х годах 20-го столетия. В последующем были изучены повреждения хромосомного аппарата под действием опиатов на клеточных культурах, в опытах на животных.

Если согласиться с точкой зрения, что опиаты обладают мутагенной активностью, то остается вопрос: являются ли они первичными мутагенами, или их следует относить к промоторам, либо они обладают свойствами обоих классов?

Не менее важным элементом патогенеза опиатной наркомании является способность аддиктивных веществ инициировать экспрессию определенных участков генома. Структуральная идентификация кластеров генома, вовлеченных в экспрессию при опиатной наркомании, доказана в отношении рецепторов и ферментов метаболизма нейромедиаторов, белков, вовлеченных в процессы экзоцитоза нейротрансмиттеров, а также ионных каналов. Опиаты способны индуцировать изменения экспрессии G-белков и ферментов трансдукторных систем: аденилатциклазы, NO-синтазы, протеинкиназ. Нарушения экспрессии генома выявлены для белков, имеющих отношение к пластическим процессам, системам детоксикации.

Работы последних лет свидетельствуют, что сдвиги экспрессии мРНК для многих белков зависят от ряда факторов: длительности наркотизации, вида экспериментальных животных, изучаемой структуры головного мозга, длительности абстинентного синдрома.

Не ясно, носят ли изменения экспрессии генома транзиторный характер и всегда ли они коррелируют с нарушениями функционального состояния соответствующих кластеров ДНК? Не всегда понятно: нарушения какого уровня передачи генетической информации являются решающими? Показано, например, что сдвиги экспрессии мРНК могут инициироваться как на уровне транскрипции, так и посредством посттранскрипционных механизмов. Известно, что при хронической наркотизации морфином возрастает активность тирозингидроксилазы - лимитирующего фермента синтеза катехоламинов. Эти изменения обнаружены в голубом пятне и в вентральной области покрышки - важных структурах системы вознаграждения. Причем, если в голубом пятне выявленный феномен коррелирует с изменениям экспрессии на уровне транскрипции, то в вентральной области покрышки его основой служат посттранскрипционные механизмы. С другой стороны, морфин, вводимый в желудочки мозга, подавляет экспрессию орнитиндекарбоксилазы печени шестидневных крыс по обоим механизмам.

Если исходить из классических представлений о структурно-метаболических комплексах клетки, можно утверждать, что при опиатной наркомании имеет место модуляция генов основных звеньев данной системы. Как следствие таких нарушений многие авторы рассматривают формирование толерантности, пристрастия и зависимости. Так, нарушения экспрессии мРНК препроэнкефалина в росто-каудальном околопроводном сером веществе коррелируют с симптомами синдрома отмены. Дисфункция системы мРНК - мускариновые рецепторы M2 в области сосудодвигательного центра крыс на пике абстиненции могут иметь отношение к формированию вегетативных нарушений при отмене опиатов.

- Изменения экспрессии гена, кодирующего синтез ингибитора связывания (DBI, эндогенный лиганд бензодиазепиновых рецепторов), в определенной степени объясняют явления тревожности, агрессивности, психотические сдвиги, наблюдающиеся в период абстинентного синдрома.
- В механизмах толерантности и зависимости задействованы нарушения экспрессии мРНК, кодирующих синтез различных форм гуаниннуклеотидсвязывающих белков и протеинкиназ.

Сложнее экстраполировать данные о сдвигах содержания мРНК в плане формирования феномена пристрастия. Основная проблема - временные несоответствия между изменениями экспрессии генома и состоянием пристрастия - последний по длительности несопоставимо больше. Вероятно, ситуация будет проясняться в процессе накопления новой информации об изменениях функционального состояния генома, более глубокого изучения нарушений транскрипции, процессинга, сплайсинга и трансляции при опиатной наркомании. В формировании психической зависимости, несомненно, задействованы и механизмы долговременной памяти, реализующиеся на уровне генома. Это направление исследований представляется перспективным в плане реабилитации больных наркоманией.

Нейрохимические исследования, посвященные патогенезу опиатной наркомании, являются бурно прогрессирующей областью современной медицины. Накапливающиеся научные факты расширяют представления о механизмах формирования толерантности, абстинентного синдрома, пристрастия. Это позволяет с определенным оптимизмом смотреть на перспективы лечения и реабилитации больных наркоманией.

Спасибо за внимание.