A close-up photograph of a hand holding a yellow and red capsule over a wooden table. The table is covered with various pills and capsules, including white tablets, yellow and red capsules, and green and orange pills. A glass pill bottle is tipped over, spilling its contents. In the foreground, there is a piece of white paper with some handwritten markings.

**Молекулярные аспекты формирования  
алкогольной, опиумной и  
каннабиноидной зависимости.**

# Общая информация

- ▶ **Психоактивные вещества:**
  - 1) Все имеют эйфоризирующий компонент.
  - 2) Все вызывают зависимость (без вещества человек испытывает психо-физический дискомфорт) и привыкание (для получения того же эффекта необходимо увеличить дозу).
  - 3) Практически все наносят тяжёлый вред здоровью.



## ▶ Стадии зависимости

1. Изменение реактивности, Зависимость психическая, Синдром легитимации-нужно обосновать «почему».
2. Толерантность-плато, появление физической зависимости, личностные изменения
3. Распад личности, патологии систем органов, снижение толерантности ниже начального и необходимость потреблять малые дозы каждые 3-4 часа.

## Механизм действия наркотиков:

- 1) Увеличение потока дофамина, серотонина в 10-ки раз.
- 2) Блок и имитация процесса, который вызывают серотонин и дофамин-изменяется функционирование центра удовольствия-разрушение до 50% нейронов, производящих дофамин. Идёт постепенная адаптация мозга, но для получения прежнего эффекта необходимо увеличивать дозы.

# ЭТИЛ

- ▶ Активное вещество- **ацетальдегид**. Этанол является транспортной формой ацетальдегида: он легко проходит через БМ, в то время как ацетальдегид- нет.

Ацетальдегид воздействует на:

**1) Адренергические рецепторы-** увеличивает высвобождение катехоламинов (повышение тонуса артерий мышечного типа и артериол, вызов тахикардии, повышение потребности миокарда и других тканей в кислороде).

**2) ГАМК-эргические рецепторы- активация системы угнетения ЦНС.** Влияние на функционирование кальциевых каналов: гипокальцемия, гипогликемия, метаболический ацидоз\*, отёк лёгких.

\* Этиловый спирт стимулирует перекисное окисление мембранных фосфолипидов, истощает ресурсы эндогенных антиоксидантов (системы глутатиона и т. п.). В результате повышается доля насыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов клеточных и субклеточных мембран при одновременном уменьшении количества предшественника простагландинов — арахидоновой кислоты. В итоге синтез простагландинов снижается, возникает набухание и деструкция митохондрий с нарушением аэробного дыхания и синтеза макроэргов, внутриклеточный метаболизм смещается на анаэробные пути, что ведет к развитию метаболического ацидоза),

## ► Фармакодинамика простыми словами:

Поступает этанол → идёт его метаболизм-ферменты работают. Повышается концентрация вещества => АДГ (алкогольДГ) недостаточно → подключаются еще ферменты → увеличивается продукция E, но её некуда девать, и подключается альтернативный путь: накопленные ацетоальдегид и недоокисленные продукты, в том числе НАДН, идут на синтез ЖК, кетонов (а не ХС-предшественника половых гормонов и глюкокортикоидов).

Еще повышается концентрация вещества → подключаются окислительные ферменты непосредственно тканей организма: побочными продуктами реакции являются свободные радикалы, повреждающие мембраны клеток.

Супероксидные радикалы еще больше повреждают гепатоциты, тем самым способствуют формированию аутоиммунного процесса, выработке антител на собственные клетки. Этанол активирует также синтез коллагена, что ведет к разрастанию соединительной ткани, фиброзу и циррозу печени.

## ► Фармакодинамика простыми словами:

Молекулы этилового спирта легко расширяются в липидном бислое клеточных мембран (они липофильны). **Увеличение текучести биологических мембран приводит к изменению структуры и функции рецепторов дофамина, норадреналина, глутамата, опиоидов, таких ферментов, как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза, 5'-нуклеотидаза, ацетилхолинэстераза, аденилатциклаза, ферментов митохондриальной электрон-транспортной цепи, а также потенциалзависимых ионных каналов (подобных кальциевым).**

Этанол является вазодилататором, что связано как с центральным действием (угнетение вазомоторного центра), так и с прямым расслабляющим влиянием на гладкую мускулатуру. Он также расслабляет мускулатуру матки. Последний эффект объясняют и способностью препарата угнетать секрецию окситоцина. Кроме того, этанол подавляет образование антидиуретического гормона, вызывая увеличение диуреза.

# Механизм зависимости

▶ **Ацетальдегид вызывает толерантность \ привыкание, связанное с ускорением биотрансформации его в печени** (задействованы 2 системы окисления) => необходимо повышать дозы наркотика для достижения искомого эффекта. Толерантность развивается до тех пор, пока индукция АГД перекрывает потерю гепатоцитов. Затем процесс идет в **обратную** сторону, и толерантность резко снижается.

При многолетнем алкоголизме доза всего в 15—20 мл (столовая ложка водки) может вызвать глубокое опьянение.

Основа психической зависимости-эйфоризация и анксиолитическое действие.

## Эйфория.

Конденсируясь с дофамином, ацетальдегид способен образовывать вещества - тетрагидропапаверолины (ТГП), тетрагидроизохиполины (ТГИХ) и тетрагидро-бета-карболины (ТБК). **ТГП, ТГИХ и ТБК способны вступать во взаимодействие с опиатными рецепторами и вмешиваться в активность моноаминергических структур** (ингибировать катехолортометилтрансферазу и моноаминоксидазу мозга, блокировать захват дофамина и норадреналина нервной тканью).

**Сальсолинол** провоцирует явления абстиненции, а его конденсация с серотонином ведет к образованию ингибитора MAO-**гармалина**, который является мощным галлюциногеном. **Эти вещества могут накапливаться в нейронах ЦНС (интенсивное окисление алкоголя-накопление НАДН), действуя по типу "лжемедиаторов", заменяя катехоламины.** Они способствуют высвобождению эндорфинов и сами могут активировать опиатные рецепторы.

# Абстиненция

- ▶ Абстиненция развивается по причине того, что ацетальдегид заменяет наши собственные медиаторы (организм перестает их вырабатывать).
  - ▶ Признаки абстиненции появляются спустя 6-24 часа после последнего приёма спиртного. Она развивается **за счет снижения активности ГАМК-эргических рецепторов**:
    - 1) прекращение выработки медиаторов, так как работали «лжемедиаторы», а раз они были- организм перестал вырабатывать их сам.
    - 2) гиперактивность ионотропных каналов для глутамата (см. фд)





# Для жизни.

- ▶ Характерной особенностью АДГ практически всех тканей является наличие трех изоформ этого фермента; именно этим объясняют большие межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации этанола у разных людей. Изоферментный спектр АДГ-генетически детерминирован и имеет четко выраженные различия у представителей разных рас.
- ▶ Наиболее частое неврологическое нарушение при хроническом алкоголизме — генерализованные симметричные поражения периферических нервов, которые начинаются с паростезий дистальных отделов конечностей.

## Почему сначала весело, а потом хочется спать?

Стадия "возбуждения" является результатом угнетения тормозных механизмов мозга (НЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ ЦНС). Она хорошо выражена и продолжительна. При повышении в крови концентрации спирта наступает общее угнетение ЦНС по нисходящей- анальгезия, сонливость, нарушение сознания. Угнетаются спинальные рефлексy. Таким образом развивается стадия наркоза, которая очень быстро переходит в агональную стадию.

Два противоположных эффекта в зависимости от способа нанесения:

1. В виде компрессов и растираний применяют для разогревания только в теплых помещениях: улучшает кровообращение и возникает субъективное чувство тепла.
2. Дубящее действие: образованием плотной плёнки коагулята, уменьшает чувствительность кожи, потоотделение, зуд.

# Опиум. Морфин

- ▶ Опиум содержит более 20 видов алкалоидов. Алкалоиды фенантренового ряда (морфин, кодеин) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; алкалоиды изохинолинового ряда не являются анальгетиками, обладают спазмолитическим эффектом (папаверин), Морфин, являясь основным алкалоидом опиума, вносит основной вклад в развитие всех эффектов наркотика, в том числе и зависимости.

Морфин обладает достаточно выраженной избирательностью болеутоляющего действия. Другие виды чувствительности (тактильную, температурную чувствительность, слух, зрение) в **терапевтических дозах** он не подавляет.

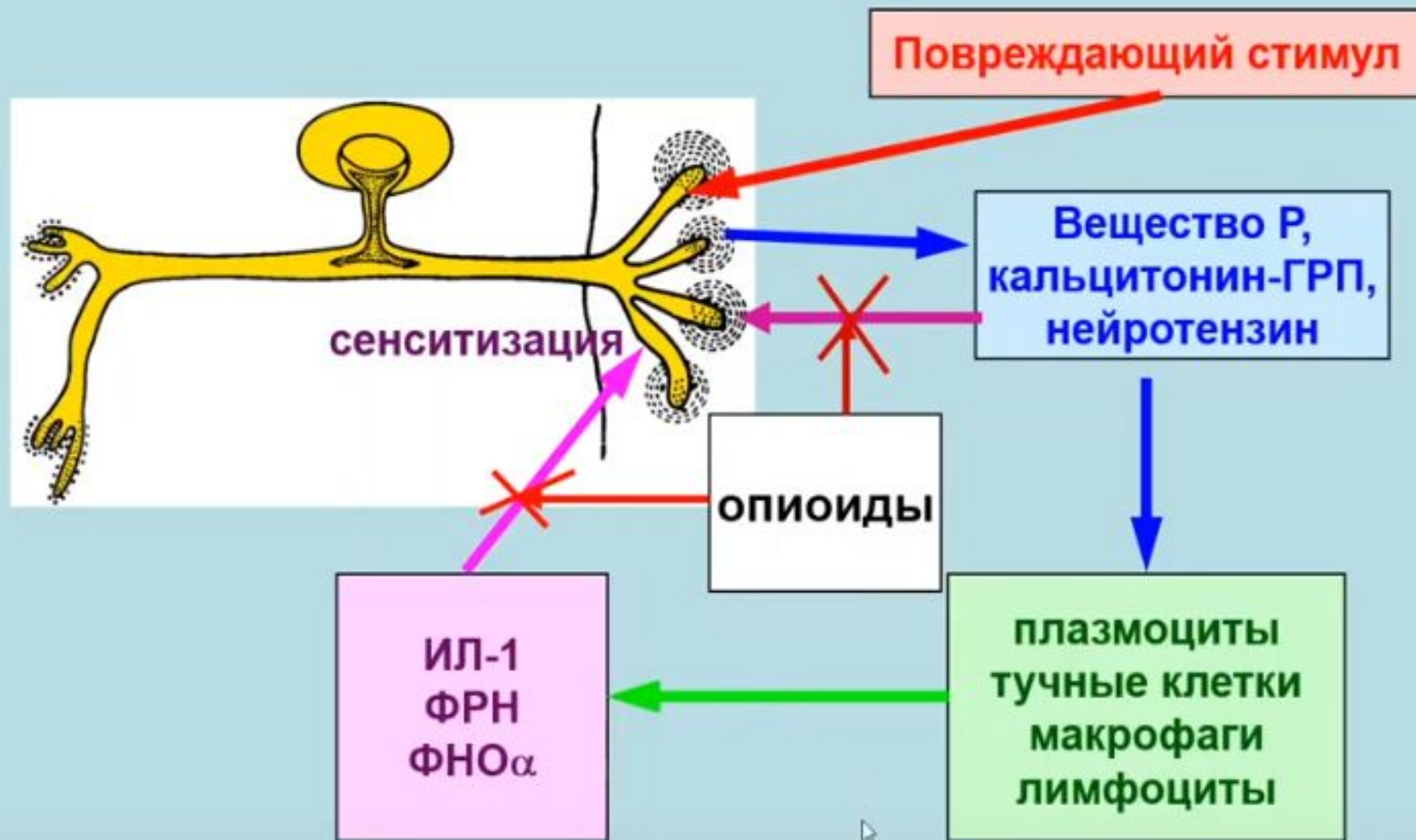


# Общий принцип работы ноциптивной и антиноциптивной систем:

- ▶ Путь импульса от болевых рецепторов: С и Аδ волокна (афферентные) → задние рога СМ (вставочные) их **активность регулируется задней супраспинальной антиноциптивной системой** (околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) → :
  - 1) Восходящие афферентные- восприятие, оценка, поведенческая реакция (лимбика, РФ, таламус, гипоталамус, КГМ).
  - 2) Мотонейроны СМ- двигательный рефлекс
  - 3) Нейроны боковых рогов- адренергическая (симпатическая) иннервация.
- ▶ **Активация** нисходящей тормозной системы (ЗСАС) приводит к **уменьшению** выделения «ноцицептивных» **медиаторов** (субстанция Р, глутамат) и снижению активации вставочных нейронов, передающих информацию о боли- **повышается порог болевой чувствительности**. Осуществляется нисходящее торможение за счет серотонинергических, норадренергических и пептидергических (энкефалинергических и др.) нейронов.

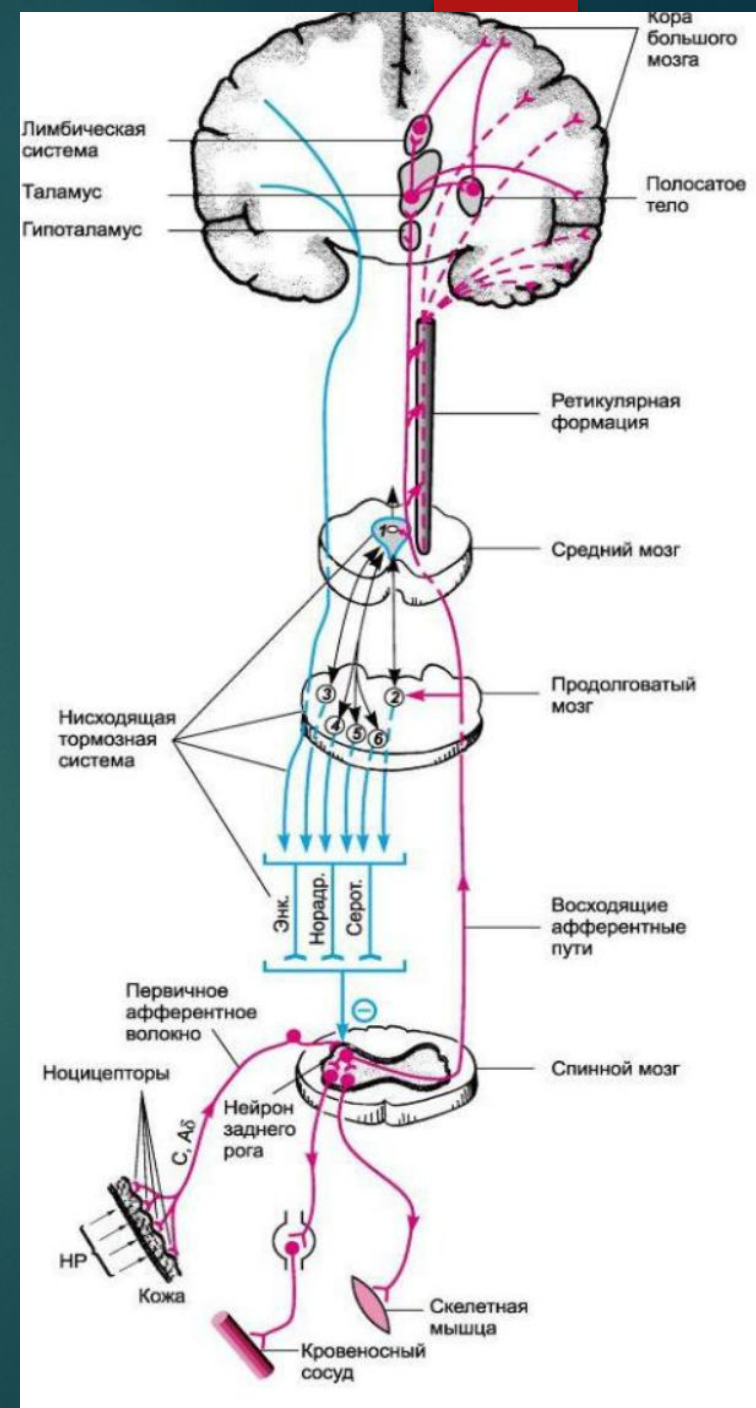
В свою очередь, **рецепторы на ЗСАС являются опиоидными**, в норме с ними взаимодействуют **эндогенные анальгетические пептиды: энкефалины, динарфины, эндорфины**

# ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИНОЦИЦЕПЦИИ



► **Схема работы опиоидных рецепторов.**

**Опиоидные рецепторы связаны с G-белками, их стимуляция вызывает угнетение активности аденилатциклазы и снижение концентрации цАМФ в клетке.** Кроме того, опиоиды **открывают** связанные с G-белками **калиевые каналы**, при этом повышается выход ионов калия из клетки, что приводит к **гиперполяризации** мембраны (угнетение активности вставочных нейронов). Вследствие этого в пресинаптических мембранах нейронов **блокируется вход ионов кальция в клетку** и уменьшается выделение медиаторов из пресинаптических окончаний: из окончаний первичных афферентов в ЗРСМ **уменьшается выделение «ноцицептивного» медиатора-вещества Р** и таким образом снижается активирующее воздействие на вставочные нейроны, участвующие в передаче болевых импульсов в высшие центры.



Морфин является агонистом  $\mu$ -рецепторов (вид опиумных рецепторов) центрального действия на разные уровни ЦНС. **Стимуляция морфином опиоидных рецепторов проявляется активацией эндогенной антиноцицептивной системы и нарушением межнейронной передачи болевых стимулов на разных уровнях ЦНС.**

1) Прямое угнетающее влияние он оказывает на спинальные нейроны. При этом происходит нарушение межнейронной передачи возбуждения на уровне задних рогов спинного мозга.

2) Действие на супраспинальную нисходящую тормозную систему ЗРСМ- её стимуляция, т.е уменьшается выделение медиаторов боли (глутамата, субстанции P) и частоты импульсов.

Альгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС.

1 - влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например субстанции P, глутамата);

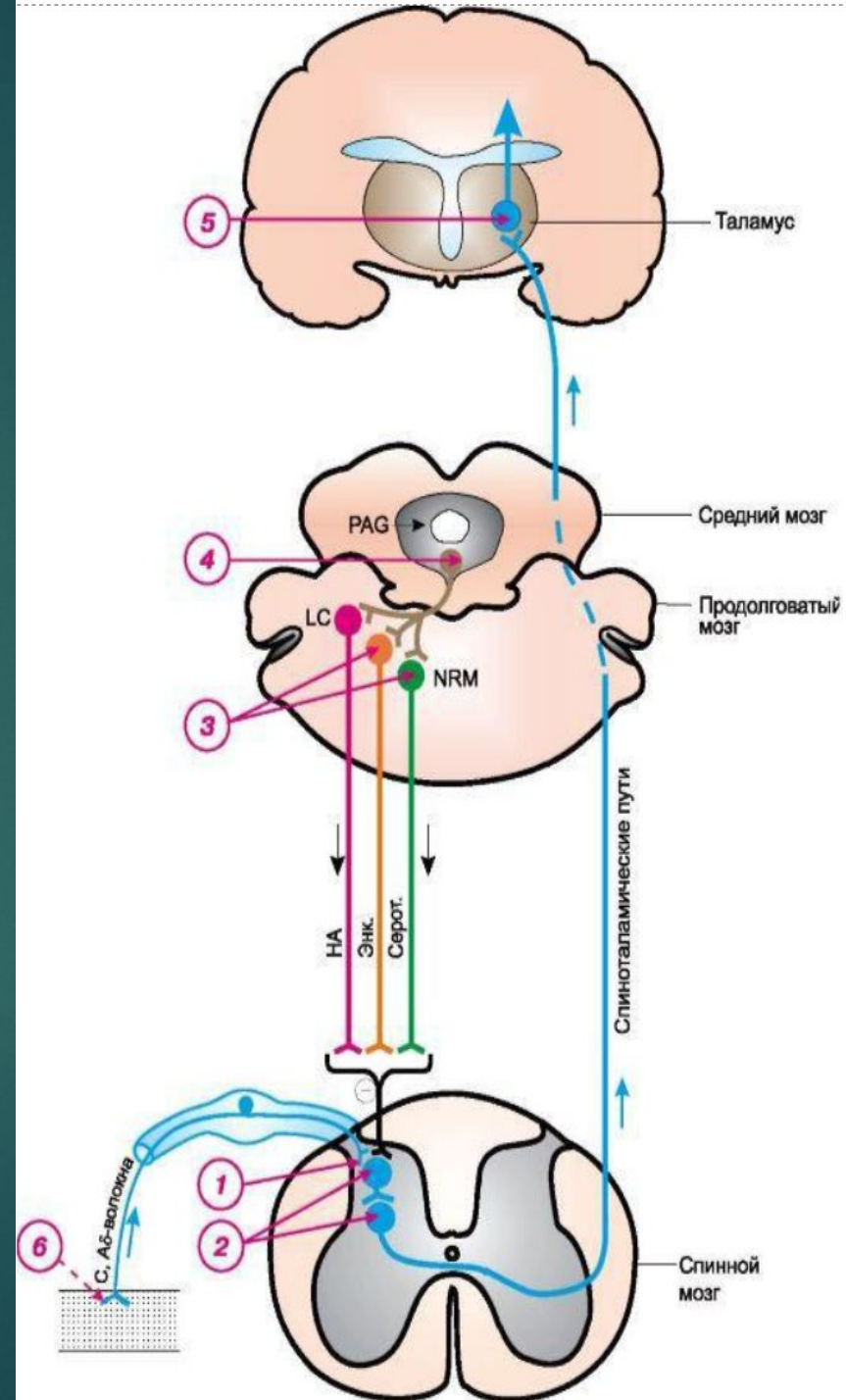
2 - влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности;

3, 4 - активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга;

5 - угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса;

6 - при воспалении снижение чувствительности окончаний афферентных нервов. PAG - околоспинальное серое вещество; LC - голубое пятно; NRM - большое ядро шва; HA - адренергические волокна; Энк. - энкефалинергические волокна; Серот. - серотонинергические волокна; минус - тормозное влияние.

серотонинергические волокна; минус - тормозное влияние.



# Возникновение зависимости



- ▶ Лекарственная зависимость (психическая и физическая) развивается при повторных приемах морфина. **Желание повторного приема морфина сначала связано с вызываемой морфином эйфорией.** Затем развивается физическая зависимость, которая проявляется абстинентным синдромом. Явления абстиненции- добровольный волевой отказ от чего-либо, подавление в себе каких-либо влечений в течение определенного промежутка времени или на протяжении всей жизни.

Если просто:

Количество опиатных рецепторов в организме велико, локализованы они как в ЦНС, так и по периферии, поэтому эффект после отмены препарат распространяется практически повсеместно.

Всё это время опиат угнетал\блокировал выработку медиаторов боли, после прекращение подачи опиата- постепенно начала снижаться гиперполяризация в пресинаптических мембранах нейронов, из-за чего она стала более возбудима к импульсам\*. Постепенно стала растормаживаться ноцицептивная система: она стала более чувствительна=> даже малые импульсы вызывают реакцию- возникновение фантомных болей по всему телу.

Хочется отметить, что межнейронная передача на центральном уровне уже повреждена, следовательно, ЦНС не в состоянии адекватно оценивать поступающие извне сигналы.

\* это результат развития толерантности\привыкания и необходимость при повторном введение увеличивать дозы морфина: опиатные рецепторы блокированы морфином и для их возбуждения требуется большая доза)

# Абстиненция

- ▶ Первые признаки абстиненции возникают через 6—12 ч после последнего приёма опиатов. Появляются зевота, слезотечение и слюнотечение, усиленная потливость, нарушается сон. На 2-е сутки возникают ломящие боли в мышцах и суставах, судороги, озноб, тахикардия, повышение АД, нарастают тревога, беспокойство и бессонница. Наибольшей выраженности эти явления (которые наркоман может аггравировать) достигают через 2—4 сут, и сопровождаются диареей и болями в животе. Через 10—15 сут выраженность симптоматики опиоидной абстиненции постепенно снижается.





# Интересно

- ▶ Практически не развивается привыкание к действию морфина на величину зрачка (миоз) и ЖКТ.

При постоянном приеме морфина развивается толерантность к его токсическому действию (угнетение дыхательного центра), поэтому у лиц с зависимостью к морфину высокие и даже смертельные дозы морфина не вызывают токсических эффектов. При прекращении приема морфина (например, во время лечения в стационаре) толерантность к морфину быстро исчезает и введение высокой, но прежде переносимой дозы морфина может вызвать смертельный исход.

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании двух гидроксильных групп он превращается в активный метаболит - диацетил-морфин (героин), который значительно быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга, где оказывает анальгетический эффект. В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина и далее - до морфина.

Морфин накапливается в наибольших концентрациях в хорошо кровоснабжаемых органах (печень, легкие, селезенка). В скелетных мышцах морфин накапливается в меньшей степени, но вследствие большой общей массы они служат основным его резервуаром.

# Каннабиоиды

▶ Все каннабиноиды являются жирорастворимыми веществами, поэтому их метаболизм характеризуется двухфазным распределением.

**При попадании в организм в время курения каннабис (ТГК) абсорбируется на альвеолярных мембранах, проникает в кровь, и в течение получаса перераспределяется в ткани, богатые липидами, — в мембраны клеток, в сами жировые клетки и в нейроны мозга.**

Вторая фаза элиминации может достигать трех и более суток и отражает постепенное высвобождение в кровь из депо каннабиноидов и их основных метаболитов. При этом метаболизм ТГК- тетрагидроканнабинол- происходит преимущественно в печени, его производные соединения с карбоновыми кислотами могут обнаруживаться в моче в течение 2-3 недель, даже после однократного употребления наркотика. Повторные употребления каннабиса 1-2 раза в неделю позволяют детектировать метаболиты ТГК в моче в течение 8 недель. Таким образом, положительный тест на употребление марихуаны может сохраняться неделями и вовсе не обязательно будет сопровождаться признаками интоксикации, симптомы которой могут исчезать в течение суток.

Такие особенности метаболизма объясняют и позднее возникновение симптомов отмены при регулярном употреблении каннабиса. Например, первые признаки наркотической депривации могут появляться лишь на 4-5-й день воздержания.



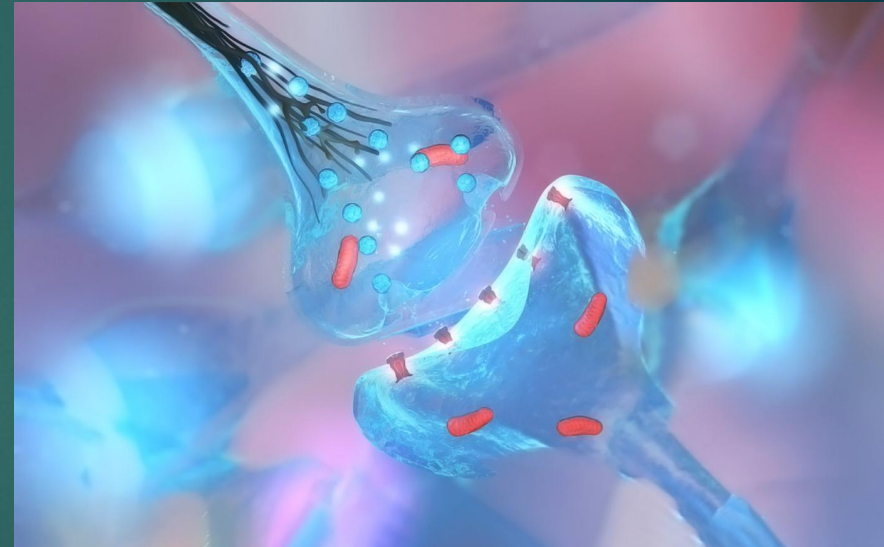
- ▶ В нашем организме присутствуют **каннабиноидные рецепторы CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub>**, **которые отличаются как своими функциями, так и локализацией.** Концентрация каннабиноидных рецепторов первого типа (CB<sub>1</sub>) отмечена в различных отделах ЦНС, включая гиппокамп, гипоталамус, кору головного мозга, базальные ганглии, отдельные структуры ствола, мозжечок и спинной мозг. Такая распространенность и многочисленность CB<sub>1</sub>-рецепторов, а также преимущественная локализация в мозговых структурах, связанных с двигательной сферой, эмоциональным фоном, памятью и когнитивными процессами (гиппокамп, гипоталамус, кору головного мозга, базальные ганглии, отдельные структуры ствола, мозжечок и спинной мозг), указывает на их особую значимость. Рецепторы CB<sub>2</sub> были обнаружены в селезенке и других внутренних органах с железистой структурой: поджелудочной железе, яичниках и пр.
- ▶ В последующем были выявлены **эндогенные лиганды каннабиноидных рецепторов.** Все известные эндоканнабиноиды, в отличие от природных каннабиноидов, это ациклические соединения, производные арахидоновой кислоты, наиболее важными из которых являются **анандамид** (этаноламид арахидоновой кислоты) и **2-арахидонилглицерин (2-AG)**. **Оба** соединения являются полноценными **нейротрансммиттерами**, поскольку выполняют функции и нейромедиатора, и нейромодулятора.

# Важное отличие нейротрансмиттеров

Эндоканнабиноиды являются липофильными молекулами, нерастворимыми в воде. Поэтому они **не хранятся в пузырьках, а синтезируются «по потребности»** из фосфолипидов клеточной мембраны в результате нейрональной деполяризации. Еще одним отличием эндоканнабиноидов от привычных медиаторов является его **модуляторная функция ретроградной сигнализации**.

Высвобождаясь из мембраны постсинаптической клетки, эндоканнабиноиды способны воздействовать на пресинаптическую клетку, временно уменьшая количество продуцируемых ею обычных нейротрансмиттеров. Таким образом, эндоканнабиноидная система позволяет постсинаптической клетке контролировать свой входящий синаптический поток, тонко регулируя механизмы нейрорпсихического функционирования.

Как и положено нейромодуляторам, эндоканнабиноиды действуют достаточно локально, только на близлежащие клетки-мишени, поскольку, являясь гидрофобными молекулами, не могут передвигаться на значительные расстояния в водной среде и, как гормоны, влиять на клетки по всему организму.



# Фармакологическое действие

- ▶ В естественном состоянии СВ<sub>1</sub>-рецепторы активируются анандамидами, способствуя **торможению гиперактивности**, вызванной избытком дофамина, и участвуя в формировании настроения, болевых ощущений, аппетита, памяти и организации познавательных процессов.

Экзогенные каннабиноиды (растительные или синтетические) воздействуют на СВ<sub>1</sub> аналогичным образом, но значительно более интенсивно. **При этом активность эндоканнабиноидов блокируются.**

**Избыточная стимуляция СВ<sub>1</sub>-рецепторов**, вероятно, нарушает сбалансированный процесс естественной обработки сенсорной информации, вмешиваясь в процессы клеточной трансдукции гиппокампа, коры и других участков мозга, в результате чего возникает **фрагментация нейropsychологической сети**. Итогом этих событий являются эйфория, седация, ослабление спонтанной двигательной активности, антиноцицептивные эффекты, гипотермия, катаlepsия и галлюцинаторные феномены.

Механизмы толерантности до конца не выяснены, исследования указывают на значимость феномена снижения плотности (*down regulation*) СВ<sub>1</sub>-рецепторов во всех областях мозга.

# Возникновение зависимости и абстиненции

Наиболее частыми побочными эффектами острой интоксикации каннабисом являются тревожные расстройства в сочетании с фобиями. Психоз, как правило, носит абортивный и относительно доброкачественный характер, в том смысле, что не влечет за собой последствий в виде мнестического или неврологического дефицита. В противном случае следует подозревать алкогольную природу расстройства. **Смертельных случаев передозировки каннабисом не описано.**

Основными проявлениями синдрома отмены каннабиса в условиях зависимости являются:

- аддиктивное влечение к возобновлению употребления;
- неустойчивое настроение с раздражительностью, подавленностью и гневливостью;
- расстройства сна с тематическими сновидениями;
- головные боли;
- снижение аппетита с тошнотой и снижением веса;
- общий телесный дискомфорт.

В типичных случаях указанные расстройства появляются примерно через 8-12 часов с момента последнего употребления наркотика (иногда значительно позже), достигают своего пика на 3-5-й день и сохраняются в течение 10-20 дней.

Разнообразные проявления телесного дискомфорта, связанные с гиперактивацией симпатической нервной системы в виде тяжести и чувства сдавления в груди, ощущений жжения в различных частях тела, мидриаза, тремора, мышечных спазмов, ознобов, пилоэрекции и гипергидроза, возникают реже и проходят быстрее, чем психические признаки отвыкания.

Если даже одномоментное прекращение относительно регулярного употребления каннабиса, как правило, обходится без клинических признаков синдрома отмены, то постепенное снижение суточных доз и вовсе не требует медикаментозной помощи, особенно в условиях психосоциальной поддержки. Именно такие взаимодополняющие стратегии (постепенное уменьшение употребления в сочетании с психотерапевтическими интервенциями) сводят на нет потребности в психотропной терапии.

# ИТОГ

- ▶ Триггером возникновения зависимостей является получение эйфории человеком.
- ▶ Это чувство на начальных этапах зависимости- НАВЯЗЧИВОСТЬ, А НЕ ЖЕЛАНИЕ.
- ▶ Опиум и этил вызывают как психическую, так и физическую зависимость, что делает эти два наркотика много опаснее при рассмотрении абстиненции.
- ▶ Каннабиноиды не вызывают физического привыкания, абстиненция может лечиться очень успешно и спокойно.
- ▶ Чем больше наркотик «загрязнен» примесями (является синтетический), тем его эффект более непредсказуем и, в большинстве случаев, опаснее.
- ▶ Восприятие разных наркотиков не только индивидуально за счет различий по биохимическому составу человека, но также может быть и генетически детерминированно.