

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Д.М. Гребіник, А.С. Юет, О.Г. Короткий

НЕЙРОТРОПНІ РЕЧОВИНИ

Київ-2022

ЗМІСТ

ВСТУП	2
РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ТА ТЕРМІНИ	3
Загальні визначення, пов'язані зі зловживанням та класифікація НТР	3
Толерантність та її зв'язки з фізичною залежністю	8
Сенситизація та її значення	10
Поняття, пов'язані із особистістю, залежною від вживання НТР	10
Особливості ідентифікації нейротропних речовин у рідинах тіла	12
Особливості лікування залежності від надмірного вживання НТР	14
Питання легалізації нейротропних препаратів	15
РОЗДІЛ 2. ОСНОВИ НЕЙРОБІОЛОГІЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НЕЙРОТРОПНИХ РЕЧОВИН	17
Основні зв'язки між залежністю, прагненням та толерантністю до дії НТР ..	17
Дослідження механізмів розвитку залежності на тваринних моделях	18
Поняття «зони винагороди»	21
Нейроанатомія зони винагороди	23
Вплив вживання різних видів НТР на пам'ять	33
Зона винагороди та системи нейротрансмітерів	34
РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НЕЙРОТРОПНИХ РЕЧОВИН	45
Основні фактори внутрішньоклітинної сигналізації залежності	45
Молекулярні основи адаптації, абстиненції та сенситизації	49
Генетичні передумови залежності від нейротропних речовин	55
РОЗДІЛ 4. ЗАГАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСНОВНИХ КЛАСІВ НЕЙРОТРОПНИХ РЕЧОВИН	59
Класифікація нейротропних препаратів	59
Загальна характеристика окремих типів нейротропних речовин	60
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА	91

УДК 615.05

Автори:

Д.М. Гребіник, А.С. Юет,

О.Г. Короткий

Рецензенти:

д-р біол. наук, професор Т.О. Борисова

д-р біол. наук, професор М.Ю. Макарчук

Рекомендовано до друку вченою радою

Навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини"

Київського національного університету імені Тараса Шевченка

(протокол No 12 від 30 червня 2022 року)

Нейротропні речовини: посібник / Д.М. Гребіник, А.С. Юет, О.Г. Короткий. – К. : Електронне видання, 2022. – 91 с.

Розглянуто основну термінологію та поняття, пов'язані із сутністю, класифікацією та дією нейротропних речовин на організм людини, а також особливості їх ідентифікації у рідинах тіла. Системно викладено основи нейробіології залежності від нейротропних речовин, також проаналізовано загальні молекулярні механізми формування такої залежності. Подано коротку характеристику основних класів нейротропних речовин на прикладі найбільш відомих їх представників.

Для студентів біологічних, фармакологічних та медичних спеціальностей закладів вищої освіти.

УДК 615.0

ВСТУП

Зловживання нейротропними речовинами (НТР) є однією з найбільш нагальних проблем людства, які потребують вирішення на сьогодні, у тому числі, на жаль, і у нашій державі. У 2013 році ВООЗ обрало Україну серед 24 країн, що потребують першочергової допомоги через високий рівень вживання ін'єкційних нейротропних препаратів та поширеність ВІЛ серед людей, що їх вживають. За даними незалежних експертів кількість залежних від вживання шкідливих нейротропних речовин в Україні складає від 1,5 до 2 мільйонів осіб, що в десятки разів перевищує офіційні цифри. У 2015 р. МВС України констатувало, що кожен із семи тяжких злочинів вчинено у сфері незаконного обігу НТР з ціллю їх зловживання та/або збагачення.

У 2015 році Міністерство охорони здоров'я оприлюднило дані про те, що від 8% до 26% школярів у віці 13-16 років вживали нейротропні речовини хоча б один раз. Нині така залежність помолодшала навіть до 10-11 років. Останніми роками Україна послідовно прямує до національної катастрофи: кількість залежних від НТР зростає в геометричній прогресії.

Згідно з офіційними даними, кількість споживачів ін'єкційних НТР в Україні становить від 278 до 387 тисяч осіб. Це — найбільш чисельна група залежних у Європі, за винятком Росії. Поширеність вживання ін'єкційних НТР в Україні щонайменше утричі перевищує середньосвітовий рівень, і становить від 0,88% до 1,22% (при середньосвітовому рівні у 0,31%). Згідно із спільними даними ООН, ВООЗ, українського Міністерства охорони здоров'я та Міжнародного Альянсу з ВІЛ/СНІД в Україні, у 2019 році кількість українців, які живуть із ВІЛ, становить 201 тисячу осіб. Поширеність ВІЛ-інфекції серед тих, хто споживає ін'єкційні НТР, удвічі перевищує світовий показник у 11,5% і є однією із найвищих у Європі. Варто відмітити, що у деяких регіонах України поширеність ВІЛ серед залежних від нейротропних препаратів є ще вищою, ніж у середньому по Україні — у Миколаївській області цей показник сягає 43,8%, у Дніпропетровській — 41,3%, у Чернігівській — 37,5%.

Враховуючи приголомшуючі масштаби та безсумнівну критичність проблеми поширення залежності від НТР як в Україні, так і у світі в цілому, вивчення механізмів дії нейротропних препаратів на організм людини набуває великого значення для розробки методів успішного лікування залежних від їх зловживання осіб, а також профілактики такої залежності та хвороб, що з нею асоційовані. До того ж, такі дані розширюють наші знання з нейрохімії та функціонування головного мозку. Саме тому даний посібник призначено розгляду основних різних класів нейротропних речовин на організм людини і тварин, а також головним поняттям у сфері вивчення та дослідження особливостей та механізмів шкідливої дії НТР та залежності від неї.

Перша частина посібника призначена огляду основних понять, термінів та явищ нейрохімії НТР, а також короткій описовій характеристиці основних класів нейротропних речовин.

РОЗДІЛ 1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ТА ТЕРМІНИ

Загальні визначення, пов'язані зі зловживанням та класифікація НТР

У 1964 році Експертний Комітет з нейротропних речовин Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) запропонував замість термінів **«наркоманія» (drug addiction)** та **«звичне вживання нейротропних речовин» (drug habituation)** використовувати поняття **«залежність» (drug dependence)**. Цей термін потрібно розуміти як стан фізичної та/або психологічної залежності від ефектів НТР, що виникає у особи після постійного і періодичного вживання. Характеристики такого стану визначаються, в першу чергу, видом речовини, тому розрізняють різні типи залежності – морфінову, амфетамінову, опіоїдну, алкогольну, тощо.

Психологічна залежність (psychic dependence) – це почуття задоволення і психологічного підйому, які потребують постійного і регулярного вживання нейротропної речовини для досягнення насолоди та уникнення дискомфорту.

Фізична залежність (physical dependence) – адаптивний стан, який проявляється у інтенсивному погіршенні фізичного самопочуття за умови припинення вживання НТР або у випадку застосування специфічних їх антагоністів.

Таким чином, психологічна залежність проявляється психічними симптомами та реалізується через поведінку пошуку, направленою на отримання нових порцій нейротропної речовини. Фізична залежність індукує фізичні симптоми та проявляється через погіршення самопочуття на фізіологічному рівні. Варто відмітити, що ці два види залежності не завжди виникають одночасно, до того ж, однозначно прив'язати їх до понять добровільного чи примусового вживання НТР наразі неможливо.

У процесі історії вищенаведені визначення неодноразово змінювалися. Так, у 1982 році ВООЗ запропонувала заміну терміну **«фізична залежність»** визначенням **«нейроадаптивний стан» (neuroadaptive state)**, також відокремила цю залежність від поняття **нейротропної неспроможності (drug-related disability)**. Не зважаючи на це, визначення фізичної та психологічної залежностей залишилися у використанні.

У більшості країн світу на сьогодні **залежність від НТР** визначається як зловживання певною речовиною, яке веде до відчутних порушень здоров'я і фізичної спроможності, і характеризується появою як мінімум трьох з наступних ознак:

- **Толерантність (tolerance)** – визначається як потреба у постійно зростаючих дозах нейротропної речовини для досягнення інтоксикації або іншого потрібного ефекту, а також як зниження сили ефекту за умови постійного вживання ідентичних доз цієї речовини.
- **Абстиненція (withdrawal)** – характеристичний синдром, відомий також як синдром відміни вживання, специфічний за проявами до певного виду нейротропної речовини за умов, коли вживання близькоспорідненої речовини може знизити інтенсивність прояву небажаних симптомів.

- Вживання відносно великих кількостей нейротропної речовини упродовж тривалого часу.
- Постійне прагнення та малоуспішні спроби регулювати або взагалі припинити вживання НТР.
- Витрата значної кількості часу на пошук та отримання нових доз речовини, її вживання та/або відновлення після прояву її ефектів на організм.
- Нехтування важливою соціальною та персональною активністю або взагалі її обмеження через вживання нейротропної речовини.
- Продовження вживання НТР, незважаючи на наявність фізичних та психологічних проблем, а також повне розуміння наслідків такої поведінки.

У свою чергу, поняття **зловживання речовиною (substance abuse)** також визначається певними критеріями, серед яких відмітимо наступні:

- Постійне вживання НТР, що веде до невдач у соціальних взаємовідносинах та у виконанні обов'язків і досягненні цілей.
- Вживання речовини у ситуаціях, які є потенційно небезпечними і потребують підвищеної уваги, наприклад, за кермом автомобіля.
- Постійні проблеми з представниками влади через вживання НТР та його наслідки, наприклад, приводи до поліції та арешти.
- Постійне вживання нейротропної речовини, незважаючи на підвищення рівня соціальної агресивності та медико-психологічні проблеми і труднощі.

Наркоманія (drug addiction) є одним з проявів психологічної або навіть психопатологічної залежності від нейротропної речовини. Особа з маніакальними ознаками (addict) визначається як людина, чия психологічна залежність від НТР, на фоні фізичної залежності або навіть без неї, переросла у постійне нестримне прагнення отримання та вживання НТР. Раніше цей феномен утотожнювали з фізичною залежністю, оскільки вважалося, що тривала дія нейротропної речовини на нейрони призводило до адаптації, яка, у свою чергу, вела до прагнення додаткових доз речовини та їх пошуку. Така послідовність подій виникала як під час активного вживання, так і у тварин, які споживали НТР разом із їжею, тобто, пасивним шляхом.

Однак, варто відмітити, що багато пацієнтів, які, наприклад, отримували морфін пасивно у якості знеболювального, характеризуються розвитком симптомів абстиненції (відміни вживання), але майже не мають прагнення до вживання додаткових доз цієї нейротропної речовини. З іншого боку, абстиненція серед курців тютюну супроводжується яскраво вираженою поведінкою прагнення, причому прояви фізичних симптомів майже не спостерігаються. Таким чином, у формуванні залежності важливу роль відіграють умови та навички, що було закріплено в США у 1988 році, коли тютюн офіційно віднесли до нейротропних речовин.

Термін **«зловживання НТР» (drug abuse)**, як правило, застосовується виключно у соціальних відносинах. Особа може вважатися зловживаючою, якщо в принципі

використовує незаконну речовину, наприклад, героїн, кокаїн, тощо. З іншого боку, зловживання включає в себе також і використання надлишкових кількостей речовин, дозволених законом, наприклад, етанолу, або, навіть у будь-яких кількостях – нікотину.

Для визначення потенціалу виклику поведінкових реакцій в залежності від певного НТРу у фармакології часто використовують поняття **схильності до зловживання (abuse liability)**, згідно до якого з 2003 року нейротропні речовини підрозділяють на 5 класів (schedules):

- **Клас (schedule) I** - Високий потенціал зловживання, у медицині не використовуються,
- **Клас (schedule) II** – Високий потенціал зловживання, використовуються у медицині,
- **Клас (schedule) III** – Середній потенціал зловживання, медичні препарати,
- **Клас (schedule) IV** – Низький потенціал зловживання, медичні препарати,
- **Клас (schedule) V** – Найнижчий потенціал зловживання.

Основні представники цих класів наведені у **табл. 1**:

Таблиця 1. Класи нейротропних речовин за потенціалом до зловживання

Тип дії	Опіоїди	Стимулятори	Депресанти	Інші
Клас (schedule)				
I	Бензилморфін Дегідроморфінон Героїн Кетогемідон Левормоамід Морфінметил-сульфанат Нікокодеїн Нікоморфін Рацеморамід	Меткатінон N-метиламфетамін 3,4-метилендіокси-метамфетамін (МДМА, «Екстазі») Фенілпропаноламін 4-метиламінорекс 4-бромо-3,4-диметоксифенілетиламін	Метаквалон («Квалюд»)	Буфотенін Ібогаїн Диетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) Маріхуана Мескалін Пейот Фенциклідин (PCP) Псилоцибін
II	Альфентаніл («Альфента») Кодеїн	Амфетаміни Кокаїн	Амобарбітал («Амітал») Глутетимід («Доріден»)	-

	Фентаніл («Сублімаза») Гідроморфін («Ділаудид») Леворфанол («Леводромерам») Метадилацетат (LAAM) Меперідин («Демерол») Метадон Морфін Оксикодон («Оксиконтин», «Пероцет», «Перкодан») Оксиморфон («Нуморфан») Пантопон Суфентаніл («Суфента»)	Декстроамфетамін («Декседрин») Метамфетамін («Дезоксин») Метилфенідат («Ріталін») Фенметразин («Фастин», «Прелюдин»)	Пентобарбітал («Нембутал») Секобарбітал («Секонал»)	
III	Бупренорфін («Бупренекс», «Субутекс») Бупренорфін + налоксон («Субоксон») Кодеїнові речовини («Тайленол №3», «Туссіонекс»)	Бензфетамін («Дідрекс») Фендиметразин («Пледжин»)	Бутабарбітал («Бутізон») Буталбітал («Фіорецет», «Фіоринал») Метиприлон («Нолудар») γ-гідроксибутират («Ксирем»)	Дронабінол («Маринол») Тестостерон
IV	Пропоксилен («Дарвон», «Дарвоцет»)	Диетилпропіон («Тенуат») Фентермін («Фастин»)	Альпразолам («Ксанакс») Хлоральбетаїн	-

	Пентазоцин («Талвін»)	Модафініл («Провіджил»)	Хлоральгідрат («Ноктек») Хлордіазепоксид («Лібріум») Клоназепам («Клонопін») Клоразепат («Транксен») Діазепам («Валіум») Естазолам («Прозом») Етхлорвініл («Плацідил») Етінамат Флуразепам («Дальман») Галазепам («Паксіпам») Лоразепам («Атіван») Мазіндол («Санорекс») Мефобарбітал («Мebарал») Мепробамат («Екваніл») Метогекситал («Бревітал содіум») Метилфенобарбітал Мітазолам («Версед») Оксазепам («Серакс») Паральдегід («Парал») Фенобарбітал («Люмінал»)	
--	--------------------------	----------------------------	--	--

			Празепам («Центракс») Темазепам («Ресторіл») Тріазолам («Гальціон») Залеплон («Соната») Зольпідем («Амбієн»)	
V	Опіумні розчини («Доннагель PG», «Каопекталін PG»)	1-деоксифедрин («Інгалятор Вікс»)	Хлордіазепоксид («Лібракс»)	-

У клінічній практиці існує чітке розмежування понять **манії (addiction)** та **зловживання (abuse)**. Навіть одноразовий прийом нейротропної речовини, якщо він шкодить здоров'ю, вже вважається зловживанням, причому певна небезпека існує як для зловживаючої особи (наприклад, кокаїн), так і для оточуючих її людей (наприклад, етанол). І хоча за такими уявленнями, наприклад, кофеїн вважається речовиною, що викликає залежність, водночас він є повністю легальним і необмеженим у вживанні. Таким чином, для деяких НТР, наприклад, нікотину, етанолу, кофеїну, діють закони вільного розповсюдження, не зважаючи на доведену згубність їхнього впливу.

Толерантність та її зв'язки з фізичною залежністю

Толерантність (tolerance) – адаптивний стан організму, який характеризується прогресуючим зниженням інтенсивності реакції на незмінну дозу речовини. Таким чином, саме завдяки розвитку толерантності у процесі вживання НТР, як правило, потрібно постійно збільшувати дозу для досягнення фармакодинамічного і фізіологічного ефекту. Існує декілька типів толерантності:

- **Метаболічна або фармакінетична (metabolic, pharmacokinetic)** – пояснюється збільшенням швидкості метаболізму речовини у організмі, прискоренням її виведення та зниженням біодоступності. Таку толерантність також часто називають диспозиційною (dispositional).
- **Клітинна або фармакодинамічна (cellular, pharmacodynamic)** – в її основі лежить зниження рівня фізіологічної відповіді клітин та тканин на дію речовини за умови постійності концентрації та біодоступності останньої. Як правило, така толерантність є показником адаптивних змін біохімічних процесів, що відбуваються у певній тканині, у більшості випадків – мозковій.

- **Поведінкова (behavioral)** – має, скоріше, психологічну природу і пояснюється зниженням сили реакції на дію речовини внаслідок негативних соціально-психологічних ефектів, що пов'язані з пошуком та отриманням НТР, а також покаранням за такі дії.
- **Індукована оточенням (environmental)** – розвивається через періодичне вживання НТР у одному й тому ж місці за ідентичних умов, що є знайомими для наркомана (іноді внаслідок групового вживання – «гарна компанія»).

Останній вид толерантності можна розглядати у якості складного павлівського рефлексу. У своїх експериментах на морфінізованих тваринах Павлов показав, що через певний період вживання морфіну (безумовний стимул) повний комплекс симптомів реакції на нього у собак розвивався вже під час появи лаборанта, який робив їм ін'єкції (умовний стимул). В той же час, тварини, які отримували морфін в незмінних умовах протягом тривалого часу, були менш чутливими до анальгічної, термічної, локомоторної, седативної та навіть летальної складової реакції на цей НТР, порівняно з собаками, умови отримання морфіну якими постійно змінювалися. Такі прояви толерантності, індукованої оточенням, скоріше за все, є наслідком так званої **очікувальної компенсації (anticipatory compensation)**, яка посилює ефект нейротропної речовини на організм, очевидно, внаслідок викликаних оточуючими умовами змін розподілу і біодоступності нейротропних речовин в організмі.

Взаємозв'язки між толерантністю, фізичною залежністю та поведінковими рефlekсами є доволі складними. У тварин, наприклад, толерантність та фізична залежність до будь-яких психоактивних речовин розвивається одночасно, а інгібітори синтезу білків блокують обидва процеси. З іншого боку, у людей вживання марихуани або диетиламідів лізергінової кислоти (ЛСД) чи їх похідних завжди призводить до розвитку чіткої толерантності, хоча марихуана майже не викликає фізичної залежності, а після вживання галюциногенів (ЛСД) взагалі не спостерігаються симптоми абстиненції. Опіати (речовини природного походження) та опіоїди (синтетичні аналоги опіатів), які завжди викликають детерміновані абстинентні прояви, взагалі характеризуються різним рівнем індукованої толерантності в залежності від типу фізіологічних ефектів. До того ж, психічні та анальгічні ефекти індукують більшу толерантність, ніж, наприклад, дія на гладенькі м'язи. Вживання ж амфетамінів або кокаїну характеризується яскравою абстиненцією - депресією, підвищенням апетиту, поведінковими реакціями пошуку та прагненням введення нових доз. І хоча існує стійка толерантність до ейфоричних ефектів вищенаведених психостимуляторів, для них також відомо явище так званої **зворотньої толерантності (reverse tolerance)** або **сенситизації (sensitization)** до психоактивної дії, **атакції** та навіть появи **судом**. Взагалі до сьогодні невідомо, чи є толерантність необхідною для розвитку фізичної залежності.

Сенситизація та її значення

Як вже було відмічено, з періодичним і тривалим вживанням нейротропної речовини чутливість організму до деяких її ефектів поступово знижується внаслідок розвитку толерантності, але до інших – підвищується внаслідок зворотньої толерантності або сенситизації. Найкраще явище сенситизації показане у випадку вживання психостимуляторів. Наприклад, у осіб, які хронічно вживають кокаїн, з часом розвиваються симптоми важкого психозу та порушення рухової активності з підвищенням ймовірності появи судом та спазмів кінцівок, які посилюються внаслідок сенситизації. Періодичне введення тваринам кокаїну або амфетаміну призводить до прогресивної надлишкової активності м'язів та активації поведінкових програм пошуку НТР завдяки сенситизації.

На сьогодні значна частина досліджень присвячена механізмам розвитку сенситизації у відповідь на НТР, оскільки це явище, як вважають дослідники, лежить у основі «перемикання» між фізичною залежністю та манією (психологічною залежністю). Відомо, що значну роль у цьому процесі відіграють умови вживання речовини та існуюче оточення, хоча було б неправильним ототожнювати сенситизацію лише з павлівськими рефlekсами. До того ж, потрібно ще довести, що сенситизація взагалі відіграє значну роль у розвитку залежності від вживання нейротропних речовин.

Поняття, пов'язані із особистістю, залежною від вживання НТР

Як відомо, однією з основних властивостей низки нейротропних речовин виступає індукція нейрофармакологічних ефектів, а саме – сприяння активності **допамінергічних нейронів вентрально-теgmentального регіону середнього мозку**, та індукція вивільнення дофаміну в **прилегле ядро (nucleus accumbens, див. розд. 2)**. Такі ефекти відбуваються на фізіологічному рівні, і піддаються лише обмеженому впливу з боку психологічних факторів. Тому, очевидно, було б неправильно говорити про існування спеціального типу особистості з підвищеною схильністю до наркозалежності, як це вважалося ще 15-20 років тому. Дійсно, за умови доступності НТР з високим нейротропним потенціалом, тобто, здатністю викликати фізичну та/або психологічну залежність, тварини, як правило, вживають його незалежно від видових особливостей чутливості та схильності до тієї чи іншої речовини.

У людини раптова і необмежена доступність НТР може спричинити цілу епідемію зловживання, як це було, наприклад, у 40-их роках минулого сторіччя з метамфетаміном в Японії або у 80-их – з кокаїном у США. Однак доступність НТР, зрозуміло, не є єдиним визначальним фактором розвитку наркоманії, оскільки не всі тварини вживають нейротропні речовини за певних умов, і не всі люди стають залежними, маючи доступ до нейротропної речовини. Але це, знову ж таки, не

означає, що люди, які вживають НТР за умови їх доступності, обов'язково характеризуються як **залежні особистості (addictive personalities)**.

Об'єктивні психологічні тести до сьогодні так і не змогли визначити спеціальний тип особистості або особливий психопатологічний стан, які є специфічними до проявів залежності від вживання НТР загалом або до окремих їх видів. Однак, варто відмітити, що у основі розвитку наркоманії як фізіологічного явища лежить ціла низка психопатологічних проявів: тривожність, емоційна незрілість, антисоціальність, невротичність, схильність до депресивних психозів. Наприклад, відомо, що багато з осіб, які вживають кокаїн, раніше страждали від депресії і саме тому розпочали таке своєрідне «самолікування».

Одним з визначальних факторів розвитку залежності та манії є також і новизна. Так, тварини, які характеризуються підвищеною руховою активністю після переведу в нові умови існування, як правило, є більш схильними до вживання нейротропних речовин за їх доступності. До того ж, у прилеглому ядрі мозку таких тварин, порівняно з менш активними особинами, відбувається посилене вивільнення дофаміну у відповідь на новизну умов під час вживання амфетаміну або кокаїну.

Відомо також, що більшість залежних від вживання НТР має додатковий психіатричний діагноз у вигляді порушень сприйняття і обробки інформації, розладів настрою, проявів депресії або тривожності, а також різних видів маніакально-депресивного психозу. Причому у певних випадках спостерігається навіть комбінація з двох і більше вищенаведених розладів. Під час, наприклад, депресії пацієнта, досліднику або лікарю взагалі дуже важко зробити висновок, чи є такий психопатологічний стан наслідком або причиною вживання НТР. Більше того, залежні особи, як правило, прагнуть відрізнятись в емоційному та соціально-поведінковому планах від інших представників соціуму, що пов'язано з неприйнятністю та заборонаю існування явища наркоманії. Це, знову ж таки, не говорить на користь особливого типу залежної особистості. Наприклад, марихуана, яка вважається так званими **«воротами»** до вживання більш небезпечних та шкідливих НТР (**gateway drug**), насправді виконує цю функцію далеко не завжди, і цей феномен може пояснюватися далеко не лише фізіологічними особливостями. Більше того, перехід на «серйозніші» препарати часто пов'язаний саме з нелегальністю марихуани, оскільки у цьому випадку особа для отримання дози неминує контактує з дилерами, які, окрім марихуани, зазвичай займаються розповсюдженням, приміром, героїну та кокаїну. Певну роль тут відіграють також і стиль життя та оточення особи.

На додачу до вищенаведених аспектів розвитку залежності від НТР, вона має ще й «павлівську» складову. Так встановлено, що у тварин під впливом стимулу зовнішнього середовища, який асоціюється з вживанням НТР, ініціюються умовні пошукові реакції поведінки. Серед людей таке явище спостерігається у випадку, коли особи, які вже успішно пройшли відповідну терапію, входять у рецидив після повернення у місце власного вживалися НТР. З іншого боку, клінічні пацієнти, які характеризуються фізичною залежністю, наприклад, від морфіну, як правило, не розвивають поведінкових реакцій на пошук і отримання нових доз нейротропної

речовини. Так, наприклад, відомо, що більшість з солдат США, які приймали героїн під час війни у В'єтнамі, після повернення додому повністю втратили залежність від його вживання.

Цікавим є також той факт, що тварини, які опиняються у оточенні, в якому отримували нейротропну речовину, характеризуються симптомами її впливу іноді навіть без попереднього введення цієї речовини. Знову ж таки, відповідною аналогією цього стану серед людей можуть слугувати особи, які за відсутності НТР вводять собі **звичайний сольовий розчин («needle freaks»)**, досягаючи суб'єктивного ефекту завдяки маніпуляціям, звичним під час прийому справжньої нейротропної речовини.

Особливості ідентифікації нейротропних речовин у рідинах тіла

Найбільше тестових систем для якісної та кількісної ідентифікації нейротропних речовин у організмі розроблено для **сечі та крові**. У цих біологічних рідинах організму вміст нейротропних речовин визначають максимум концентрації за декілька днів після вживання. Тестування хімічного складу **волосся** також може дати прийнятний результат, якщо речовина перебуває у організмі не більше місяця, а визначення присутності НТР під час ебріогенезу здійснюється за **меконієм** новонародженого. Такі маніпуляції не підходять для деяких речовин, наприклад, етанолу, оскільки його у чистому вигляді не можна визначити ні у волоссі, ні у меконії, хіба що лише у формі естерів з жирними кислотами. З іншого боку, наприклад, котінін доступний для визначення у волоссі.

У якості методів ідентифікації, найрозповсюдженішою є **тонкошарова хроматографія TLC (Thin Layer Chromatography)**, однак це тривалий за виконанням метод (2-3 год). До того ж, він є непридатним для виміру особливо малих кількостей діючої речовини, наприклад, як у випадку кокаїну або фенциклідину. Більш чутливим і ефективним у цьому відношенні є **імуноскринінг (Immunoassay)**, який поділяється на три види:

- ферментативний,
- радіаційний
- інгібуючий латексну аглютинацію.

Ферментативний імунометод під назвою **EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)** може бути якісним або напів-якісним, він точний і не дуже витратний, тому є доволі широко розповсюдженим. Альтернативним методом цього плану виступає **флуоресцентно-поляризаційний імуноскринінг**.

Як правило, для підвищення точності аналізу використовують декілька з вищеназваних методик. Так, марихуану чи кокаїн можна дуже точно визначати будь-якою комбінацією методів тонкошарової хроматографії, ферментативного, радіаційного або флуоресцентно-поляризаційного імуноскринінгу, що дозволяє

визначити від 300 нг/мл діючої речовини. Для амфетамінів та опіоїдів застосування цих методів має менш специфічні, але також цілком прийнятні результати.

Для визначення НТР часто використовують поєднання **газової хроматографії та мас-спектрометрії GC/MS (Gas Chromatography/Mass Spectrometry)**, який є більш тривалим за часом та вартісним, але також специфічнішим та чутливішим, хоча, як і будь-який інший метод, має свої обмеження. Наприклад, бензфетамін («Дідрекс») та селеджилін («Елдеприл») метаболізують в організмі до амфетаміну та метамфетаміну, що ускладнює аналіз з використанням цієї методики, а насіння тютюну, окрім нікотину, містить ще й морфін, який дає позитивно недостовірні результати навіть за методом GC/MS. Тому у якості альтернативи часто використовується комбінація **рідинної хроматографії високого тиску HPLC (High Performance Liquid Chromatography)** з **газо-рідинною хроматографією GLC (Gas-Liquid Chromatography)**.

Загалом, вибір методу визначення залежить, в основному, від **двох основних параметрів**:

- виду та умов збирання біоматеріалу,
- чутливості методичного підходу.

У **табл. 2** представлено мінімальні кількості для визначення нейротропних препаратів різними методами.

Таблиця 2. Мінімальні значення концентрації НТР (у нг/мл), які піддаються ідентифікації найбільш розповсюдженими методами

Група речовин	Імуноскринінг		Хроматографія	
	Ферментативний	Радіаційний	Тонкошарова	Газова + Мас-спектрометрія
Канабіноїди	20-100	100	25	1-15
Кокаїн	300	300	2000	5
Фенциклідин	75	25	500	5
Декстроамфетамін	300	1000	500	10
Морфін/героїн	300	300	500	5

Окрім чутливості та специфічності, на процес визначення нейротропних речовин впливає ціла низка інших факторів, що знижують точність та ефективність аналізу. Так, тривалість присутності у сечі метаболітів більшості НТР іноді дуже різниться в

залежності від виду речовини та індивідуальних особливостей особи. Наприклад, канабіноїди можуть виділятися з сечею ще декілька днів після одноразового вживання марихуани, в той час як бензоїлекгонін (головний метаболіт кокаїну) часто залишається у сечі хронічних кокаїністів навіть упродовж двох-трьох тижнів. До того ж, залежні від НТР особи часто практикують підміни зразків сечі на «чисті» або навіть підсовують замість них звичайні соки та інші рідини того ж кольору. Не менш широко розповсюдженим є розведення сечі водою, хлористим натрієм, оцетом, аміаком, гіпохлоритом натрію або звичайним рідким милом. В цілому, щоб уникнути недостовірних результатів, послідовність подій від отримання біоматеріалу до розрахунку результатів аналізу зазвичай чітко контролюється, а дотримання методик і придатність обладнання регулярно перевіряються.

Більш детально методи визначення та ідентифікації НТРів у біоматеріалі будуть розглянуті у другій частині цього посібника.

Особливості лікування залежності від надмірного вживання НТР

Особи, які входять у категорію залежних від надмірного вживання нейтротропних речовин, потрапляючи до відповідних терапевтичних установ, в основному, лікуються від:

- **наслідків передозування,**
- **симптомів абстиненції,**
- **супутніх нейрологічних та інших ускладнень,**
- **власне залежності.**

Як правило, у кожному конкретному випадку терапію призначають індивідуально, хоча існують і загально прийняті методики і препарати. Наприклад, тим, хто зловживав вживанням героїну, зазвичай призначають метадон, кокаїністам – антидепресанти, алкоголікам – дисульфірам, а курцям – нікотиніву гумку або спеціальні «заплатки» (patches).

У цьому посібнику клінічні підходи до лікування наркохворих детально розглядатися не будуть, оскільки ця сфера знань є, скоріше, медико-фізіологічною, а не біохімічною. Варто, однак, відмітити наступні два моменти:

По-перше, залежність від нейротропних речовин – це, в першу чергу, хронічна, а не гостра, патологія. Тому постійне застосування короткотривалих методів терапії, як, наприклад, детоксикація, не є ефективним.

По-друге, однією чи занадто зпрощені підходи до лікування також, скоріше за все, не спрацюють, оскільки залежні від вживання НТР особи, як правило, не обмежують себе зловживанням лише однією речовиною. Таким чином, дуже часто до лікувальних установ потрапляють пацієнти з інтоксикацією від декількох препаратів, або ж, наприклад, у стані отруєння одним і абстиненції від іншого одночасно. Залежні від героїну пацієнти, після успішного лікування метадоном,

нерідко стають алкоголіками або кокаїністами. Тому для терапії залежності від НТР завжди потрібно застосовувати комплексний підхід з врахуванням біологічних, психологічних, соціально-економічних, та інших особливостей пацієнтів.

Питання легалізації нейротропних препаратів

Легалізація певних видів НТР є, скоріше, соціальною, а не медичною проблемою, вирішення якої традиційно зустрічає низку труднощів. Так, економісти до сьогодні ще не вирішили, чи залежить темп вживання нейротропних речовин від встановлених на них цін, або скільки податків в бюджет може потенційно принести легалізація НТР. З точки зору медицини, однак, шкоду, яку заподіяно здоров'ю особи чи суспільству вживанням певного препарату, потрібно обов'язково брати до уваги, обговорюючи можливість його легалізації. У цьому відношенні варто відмітити декілька пунктів:

- **По-перше**, представники майже будь-якого соціуму з початку відомої історії людства вживали психоактивні речовини у різних формах.
- **По-друге**, види психоактивних речовин значно відрізняються один від одного за рівнем заподіяної шкоди особі та/або суспільству.
- **По-третє**, жодні спроби повністю заборонити зловживання певними НТР шляхом жорстких обмежень не досягали успіху.
- **По-четверте**, кількість легально доступних нейротропних препаратів прямо корелює з масштабами зловживання ними.
- **Нарешті**, майже у всіх країнах світу два найбільших «вбивці» серед НТР – етанол і нікотин – вже давно повністю легалізовані.

Легалізація має свої особливості в залежності від країни, де проводиться. Приміром, адміністрацією США з 2013 року було дозволено вживати марихуану у двох штатах – Вашингтоні та Техасі, наразі ж кількість цих штатів зростає. Доволі цікавим є той факт, що за часів «сухого закону у 20-их роках минулого сторіччя канабіноїди у США були легальними, хоча алкоголь знаходився «поза законом». З іншого боку, в Нідерландах вживання як марихуани, так і певних видів так званих «легких» препаратів на основі НТР дозволені вже достатньо давно.

Здійснюючи політику опору наркоманії, будь-яка держава повинна враховувати небезпечність радикальних методів повної елімінації обігу психоактивних речовин. Основними підходами у цьому плані є певні альтернативні стратегії:

- 1) Легалізація певного рівня вживання окремих НТР, як це відбувається, наприклад, у Нідерландах,
- 2) Повний дозвіл вживання майже у всьому світі на прикладі тютюну і алкоголю.
- 3) Повна заборона вживання певних нейротропних речовин, що переводить їх у кримінальний сектор, і, в принципі, як вже неодноразово доведено історією людства, є доволі малоефективним методом.

Наприклад, роки «сухого закону» (The Prohibition) в США або війна Михайла Горбачова з південними виноградниками в СРСР яскраво показали не лише безплідність, а навіть певну небезпечність застосування таких радикальних методів боротьби зі зловживанням НТР. Як сказав один з відомих людей ще в минулому столітті: «Все, що ми можемо зробити, це звести кількість наркозалежних осіб до мінімуму. Знищити наркотики означає знищити суспільство». І, незважаючи на дії держави в бік легалізації або декриміналізації нейротропних речовин, дослідники проблеми залежності від НТР – в основному, психіатри, лікарі-неврологи та токсикологи – повинні також брати участь у вирішенні цієї проблеми, нагадуючи політикам та суспільству в цілому, що залежність від отримання будь-якого задоволення – це, в першу чергу, мозкова патологія, а не просто морально-психологічна слабкість.

РОЗДІЛ 2. ОСНОВИ НЕЙРОБІОЛОГІЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НЕЙРОТРОПНИХ РЕЧОВИН

Основні зв'язки між залежністю, прагненням та толерантністю до дії НТР

Нейробіологічну основу залежності або манії (neurobiological basis of addiction) можна визначити як втрату контролю за вживанням речовини, що супроводжується направленим пошуком та спробами отримати НТР з метою її споживання, незважаючи на шкідливі і навіть згубні наслідки цих дій. Відомо, що ні толерантність, ні фізична залежність, в принципі, не є необхідними складовими хронічної пошукової поведінки, оскільки остання проявляється навіть через роки абстиненції у відповідь або на обставини чи оточення, асоційовані зі зловживанням (**див. розд. 1**). Альтернативно вона може виникати у якості реакції на стрес різної етіології. Зрозуміло, що і доступність звичної раніше НТР також є одним з таких стимулів. Цей феномен, який у клініці називають **тривалим або рецидивним прагненням (protracted, relapsing craving)**, має очевидну аналогію з довшою пам'яттю і, схоже, являє собою основну суть залежності та/або манії.

Останнім часом поняття рецидивного прагнення поєднують з явищем **сенситизації** – посилення відповіді на дію постійної дози нейротропної речовини за умови її періодичного і регулярного вживання. Сенситизація є прямим антиподом до толерантності. Як відомо, толерантність виникає під час постійного, тривалого та частого вживання низьких доз НТР, в той час як сенситизація, навпаки, обумовлюється тимчасовим і нетривалим увведенням відносно високих доз. На певних тваринних моделях показано, що сенситизація проявляється не раніше, ніж через декілька днів абстиненції. До того ж, встановлено, що до розвитку цієї реакції і до її підтримки залучено різні анатомічні структури та фізіологічні процеси. Наприклад, виявлено, що після індукції сенситизації, тварини можуть залишатися гіперчутливими до психомоторних або «винагородних» ефектів нейротропної речовини упродовж місяців і навіть років.

У процесі розвитку залежності відповідальною за підвищення інтенсивності вживання НТР виступає, скоріше за все, толерантність. В той же час фізична залежність є причиною **дисфорії (dysphoria)** та соматичних симптомів, які призводять до рецидивів після інтенсивного зловживання НТР під час абстиненції. Сенситизація, у свою чергу, лежить у основі хронічності розвинутої залежності, яка іноді триває упродовж всього життя. Такий стан організму можна назвати **хронічним рецидивуючим розладом (chronic relapsing disorder)**. Він включає в себе довготривалу пластичність та часто незворотні зміни у біохімії мозку. Експерименти на тваринах, які проводяться для з'ясування природи цієї пластичності, показали участь у цих процесах певних анатомічних структур та систем передачі нервових сигналів. Ще одним доволі цікавим моментом є дослідження внутрішньоклітинних

шляхів сигнальної трансдукції та механізмів регуляції експресії генів, що на молекулярному рівні залучені до формування залежності від вживання НТР.

Дослідження механізмів розвитку залежності на тваринних моделях

Упродовж вивчення механізмів формування та підтримання залежності від НТР, а також дії окремих нейротропних препаратів, було розроблено і впроваджено чимало різних моделей на тваринах. Наприклад, у дослідженнях з дискримінації нейротропних речовин (drug discrimination studies) тварин навчають відрізняти один препарат від іншого, або від плацебо, пропонуючи винагороду на певному етапі. Речовини, які сприймаються подібно, очевидно, повинні мати і схожий механізм дії. Більше того, багато з дослідників вважає, що дія НТР у якості унікального стимулу для тварин відображає суб'єктивні властивості «винагородних» реакцій у людей – ейфоричних, галюциногенних, тощо. До того ж, практично всі нейротропні речовини, які викликають залежність у людей, також характеризуються унікальними ефектами у тварин.

Наступний тип модельних експериментів на тваринах показує наскільки **«винагородним» («rewarding»)** чи **«поновлюючим» («reinforcing»)** є той чи інший препарат. У досліді з визначення так званої **умовної схильності до оточення - CPP (Conditioned Place Preference)** - уведення нейротропних речовин та контрольного фізіологічного розчину відбуваються у різному оточенні тварин, наприклад, у різних частинах клітки. Переважне перебування наркотизованої тварини у певному оточенні вказує на асоціацію певних умов з «винагородним» ефектом НТР. Цікаво, що певні нейротропні речовини замість умовної схильності до оточення викликають **умовну відразу до оточення - CPA (Conditioned Place Aversion)**.

Відомо, що багато психостимуляторів з активністю агоністів дофамінових рецепторів D2 – наприклад, кокаїн, амфетамін, метилфенідат, бупропіон, апоморфін та бромокриптин – викликають CPP, так само як і агоністи опіоїдних μ -рецепторів морфін, героїн та інші. У свою чергу, антагоністи μ -рецепторів індукують, в основному, CPA. Агоністи δ -опіоїдних рецепторів продукують CPP з меншою інтенсивністю у порівнянні з препаратами, які активують μ -рецептори, а агоністи κ -рецепторів до опіоїдів частіше активують CPA, ніж CPP. Виявлено, що CPP, індуковане ніотином у зростаючих дозах може перейти у CPA. Антагоністи нікотинічних та мускаринових рецепторів не здатні індукувати як CPA, так і CPP.

Цікаво, що результати досліджень дії етанолу та седативних речовин у цьому плані до сьогодні не є однозначними. Так, етанол активує обидва види відповіді, діазепам і лоразепам – лише CPP, фенобарбітал та пентобарбітал – лише CPA, а γ -гідроксибутират – CPP. Антагоніст глутаматергічних рецепторів фенциклідин у одних експериментах індукував відповідь обох видів полярності, а у інших – жодної з них. Відомо також, що низькі дози Δ^9 -тетрагідроканабінолу (Δ^9 -ТГК) індукують CPP, в той час як за високих доз спостерігається CPA, як і у випадку із вживанням нікотину. ЛСД активує CPP, так само, як і вдихання парів розчинників для фарб.

Численні дослідження вищенаведеного типу на тваринах направлені на з'ясування комбінованої дії нейротропних агентів – наприклад, можливості блокування ефекту CPP або CPA одного препарату дією іншого. У таких дослідженнях показано, що індукована амфетаміном CPP послаблюється антагоністами як D1-, так і D2-рецепторів до дофаміну. В той же час, CPP, активований за рахунок уведення кокаїну, блокується антагоністами D1-рецепторів, але не D2-рецепторів. CPP, індуковане сумісною дією амфетаміну та кокаїну, пригнічується налоксоном. Антагоністи D1-рецепторів інгібують CPP, активоване морфіном практично у всіх відомих випадках, а антагоністи D2-рецепторів – лише у окремих дослідженнях і за певних умов. Нарешті, встановлено, що агоністи та антагоністи серотоніну дуже слабо впливають на CPP, індуковане психостимуляторами, в той час як CPP, активоване морфіном, ефективно блокується антагоністами 5-HT₃-рецепторів.

Певні групи дослідників займаються вивченням проявів CPP у конкретних умовах, наприклад, після мозкової ін'єкції нейротропної речовини, травм мозку, у різних поколіннях тварин, у генетично модифікованих організмах, а також по відношенню до дозування, толерантності та сенситизації. Є моделі, на яких оцінюється здатність НТРів до зниження порогу самостимуляції електричним струмом завдяки електродам, імплантованим у регіони мозку, відповідальні за **реакції «винагорода» (reward areas)**. Такі ділянки включають в себе шлях з **вентрально-терментального регіону середнього мозку VTA (Midbrain Ventral Tegmental Area)**, через **медіальний пучок переднього мозку (Medial Forebrain Bundle)**, і до **прилеглого ядра NA (Nucleus Accumbens)**. Експерименти зі самостимуляції включають в себе ін'єкцію чи **самовведення (self administration)** НТР тваринами системно або у конкретні регіони мозку, особливо, «винагородні». Коли самовведення певної речовини призводить до підвищення інтенсивності відповіді на неї, поведінка тварини залежить від частоти поповнення наркотику в організмі внаслідок самовведення.

Використовуються різні **схеми поповнення НТРу в організмі (reinforcement schedules)**, в залежності від того, як саме реагує тварина на умови досліду – або на **кількість відповідей для здійснення однієї ін'єкції (ratio schedules)**, або на **тривалість інтервалу між ними (interval schedules)**. У першому випадку число відповідей на ін'єкції може:

- бути постійним (**fixed ratio**),
- з часом зростати (**progressive ratio**),
- змінюватися нерегулярно від одного уведення до іншого (**variable ratio**).

За умов прогресивної схеми перше уведення, після якого відповідь сильно пригнічується або є повністю відсутньою називається **точкою переламу (breakpoint)**. Як відомо, пошукова поведінка щодо отримання та вживання НТР, має дві основні фази:

- отримання (acquisition phase),
- підтримання (maintenance phase).

Результати дослідів з фіксованою кількістю відповідей на дію нейротропної речовини, як правило, визначають фазу отримання, а саме – наскільки швидко тварина вчиться періодично вводити НТР. Досліди з прогресивною схемою поповнення кількості НТРу оцінюють фазу підтримання, а саме – яким **потенціалом поповнення (reinforcement potential)** володіє препарат після розвитку залежності, а також як цей потенціал змінюється у процесі її підтримання.

Потенціал залежності (addiction liability) для кожного конкретного нейротропного препарату визначається в умовах фази отримання. За цим критерієм кокаїн є більш потенційно дієвим, ніж героїн, як було показано дослідженнями, що велися упродовж п'яти діб. Також встановлено, що 70% дослідних тварин вчать самостійно вводити кокаїн, і лише 30% - героїн. Етанол за результатами цих досліджень виявився значно менш дієвим, ніж обидві вищеописані нейротропні речовини.

У випадку, коли тварин **попередньо піддають дії певної фармакологічної речовини (pharmacological pretreatment)**, наприклад, антагоністом дофаміну, подальше зростання інтенсивності самовведення, як правило, свідчить про зниження **ефективності поповнення (reinforcing efficacy)** – у такому випадку пришвидшене введення є компенсаторною реакцією. Однак, така інтерпретація є під питанням, оскільки відмінність результатів дослідів за фіксованою та прогресивною схемами змушують сумніватися у правомірності використання швидкості введення НТР у якості показника інтенсивності його поповнення в організмі. Додатковим ускладненням інтерпретації результатів самовведення є прямі ефекти нейротропних речовин. Так, зростання інтенсивності самостійного вживання кокаїну, скоріше, може виступати лише вторинною подією по відношенню до індукції рухової активності, а не результатом «поповнюючих» властивостей самого кокаїну. В таких умовах зниження інтенсивності відповіді може відбутися лише за умов достатнього постачання НТР, що дозволило б відмовитися від пошукової поведінки. Більше того, такі суперечливі ефекти можуть варіювати в залежності від обраної речовини та схеми експерименту.

Досліди з самовведенням показали, що тварини, як правило, схильні вживати більшість з нейротропних речовин, якими зловживають і люди, включаючи етанол, опіоїди, амфетамін, кокаїн, барбітурати, бензодіазепін, фенциклідин, нікотин, та інші. Цікавим фактом є те, що тварини відмовляються вживати галюциногени, такі як ЛСД. Серед нейротропних речовин, які тварини вводять собі самостійно, є також препарати, якими не зловживають люди – апоморфін, кетоциклазоцин, прокаїн, тощо. До того ж, результати з використанням канабіноїдів, кофеїну та 3,4-метилендіоксиметамфетаміну (MDMA - 3,4-methylenedioxymethamphetamine) або «Екстазі», взагалі є суперечливими і тому неоднозначними.

Існує також чітка різниця між схемами вживання різних типів «винагородних» НТР. Так, у випадку амфетаміну періодичне самовведення чергується з періодами

абстиненції, у процесі якої тварини надають перевагу ін'єкціям фізіологічного розчину, але з часом інтенсивність його уведення знижується. Споживання морфіну відбувається у дозах, які збільшуються поступово для уникнення симптомів токсичності та/або абстиненції. Цікаво, що після заміни морфіну на фізіологічний розчин, споживання все одно продовжується упродовж навіть тижнів. Такий феномен, очевидно, є аналогічним до спостереженого у хронічних парентеральних споживачів амфетаміну, які через це буквально «вигорають» всього за 10-20 місяців. З іншого боку, фізична та психологічна залежність від опіоїдів у повному обсязі може підтримуватися упродовж десятків років.

Поняття «зони винагороди»

В фармакології існує таке поняття, як **«підсилювач» (reinforcer)**. По суті, це стимул, здатний збільшити ймовірність фізіологічної відповіді. В сфері фізіології поведінки існує майже ідентичне з цим поняття **«винагороди» (reward)** з невеликим уточненням – винагорода завжди асоціюється з отриманням задоволення. У 1954 році Олдс та Мільнер, вивчаючи поведінку щурів, виявили, що електрична стимуляція певних ділянок їх мозку, особливо **зони перегородки (septal area)**, призводила до самостимуляції тварин шляхом періодичного натискання ними перемикача. Тобто, спостерігалось **позитивне підсилення рухових функцій (positive reinforcement)** внаслідок отримання винагороди у вигляді задоволення від стимуляції. Подальші дослідження встановили, що стимуляція не лише цієї, а й багатьох інших областей мозку – моторних, сенсорних, асоціативних – також було пов'язане з отриманням винагороди. Причому найбільш чутливими у цьому відношенні виявилися зони вздовж **медіального пучка середнього мозку MFB (Medial Forebrain Bundle)**, особливо, на рівні **латеральної частини гіпоталамуса та вентральної тергентальної зони (VTA - Ventral Tegmental Area)**. Пізніше саме MFB було визначено у якості основної частини так званої **«зони винагороди» (reward circuit)**. Встановлено, що ця ділянка містить, в основному, дофамінергічні волокна, направлені роstralно, що виходять з тіл нейронів, розміщених у регіонах VTA та переднього мозку, включаючи:

- **прилегле ядро (Nucleus Accumbens, NA),**
- **лімбічну кору (Limbic Cortex),**
- **мигдалину (Amygdala).**

Основною функцією цих ділянок вважається **«перетворення»** емоцій на мотивовані дії шляхом фільтрації сигналів з лімбічної системи та запуску рухової активності через екстрапірамідний шлях. Будь-які пошкодження цієї системи призводять до зниження рухової активності, викликані зміною оточення, пригнічення реакцій відволікання, пов'язаних з неважливою інформацією, труднощів у отриманні деяких навичок, а також **персерверації (perseveration)**, тобто, невимушеного повтору випадкових рухів або звуків.

Зона винагороди на сьогодні вважається анатомічною та фізіологічною сутністю як залежності від НТР і наркоманії, так і інших дій, що пов'язані з отриманням задоволення – їжі, пиття, сексу, тощо. Така важлива система, очевидно, окрім дофамінергічних волокон, повинна містити ще низку інших елементів. Дійсно, встановлено, що через медіальний пучок переднього мозку проходить близько 50 систем волокон. Електрофізіологічні дослідження показують, що переважна більшість з них опосередковує передачу сигналу під час самостимуляції і отримання винагороди. До того ж, такі волокна направлені в **«хвостовий» бік мозку (caudal direction)**. Деякі з цих волокон проникають у тегментум, де розташовані дофамінергічні нейрони. Ці клітини мають занадто високий поріг стимуляції, щоб прямо активуватися цими волокнами внаслідок електростимуляції, тому тут відбувається непряма транссинаптична активація. Інші з волокон, прямо активовані в медіальному пучку переднього мозку, йдуть у «хвостовому» напрямку до **педункулопontiного (pedunculopontine)** та інших тегментальних ядер у верхній частині **стовбура мозку (Upper Brainstem)**. Ці ядра, у свою чергу, відсилають холінергічні проєкції до тегментуму. Припускається, що ці висхідні холінергічні волокна опосередковують початковий етап активації в процесі електростимуляції MFB. Таким чином, зона винагороди включає в себе далеко не тільки роstrально-орієнтовані дофамінергічні волокна для проведення сигналу і є достатньо комплексним регіоном головного мозку.

На сьогодні роль зони винагороди у формуванні залежності від вживання нейротропних речовин вивчена ще не повністю, хоча запропоновано декілька теорій:

- **Гедоністська теорія залежності (hedonic addiction theory)** – постулює, що і отримання задоволення від зловживання НТР, і агедонія в результаті абстиненції, опосередковуються активністю мезокортиколімбічних систем мозку. Іншими словами, активація дофамінергічних нервових імпульсів прямо індукує суб'єктивну фізіологічну відповідь на нейротропний стимул, асоційований з отриманням задоволення.
- **Теорія індукції або вивчення (learning addiction theory)** – наголошує на тому, що механізми відповіді на стимул та отримання винагороди обумовлюються формуванням і підтриманням стійкої звички до вживання НТРів. Іншими словами, мезокортиколімбічні дофамінергічні волокна, замість того, щоб прямо забезпечувати суб'єктивне відчуття задоволення, беруть участь у цьому процесі опосередковано, виступаючи лише індуктивною системою.
- **Теорія стимуляції-сенситизації (incentive-sensitization theory)** – передбачає, що дія нейротропних препаратів призводить до сенситизації мезокортиколімбічних систем внаслідок індукції активності останніх. Іншими словами, наркозалежна особа може «прагнути» НТР сильніше, ніж «воліти» (любити) його.

Нейроанатомія зони винагороди

Вентральна тегментальна ділянка

Вентральна тегментальна ділянка (тегментум, **Ventral Tegmental Area, VTA**), як уже було відмічено, містить **дофамінергійні (DA) нейрони**, які дають проєкції через **MFB (Medial Forebrain Bundle)** до:

- **ядра перегородки (Nucleus Accumbens, NA),**
- **нюхової «цибулини» (Olfactory Tubercle),**
- **фронтальної кори (Frontal Cortex),**
- **мигдалини (Amygdala),**
- **септальних ділянок (Septal Areas).**

Активність цих нейронів модулюється численними нейротрансмітерами. Так, дофамін, що вивільняється через сомато-дендритний шлях, бере участь ретроінгібуванні нейронів, опосередкованому **дофаміновими ауторецепторами D2**. Інгібування активності цих нейронів додатково забезпечується через VTA, нейрони якої є чутливими до **γ-аміномасляної кислоти (ГАМК або GABA - γ-aminobutyric acid, рис. 1).**

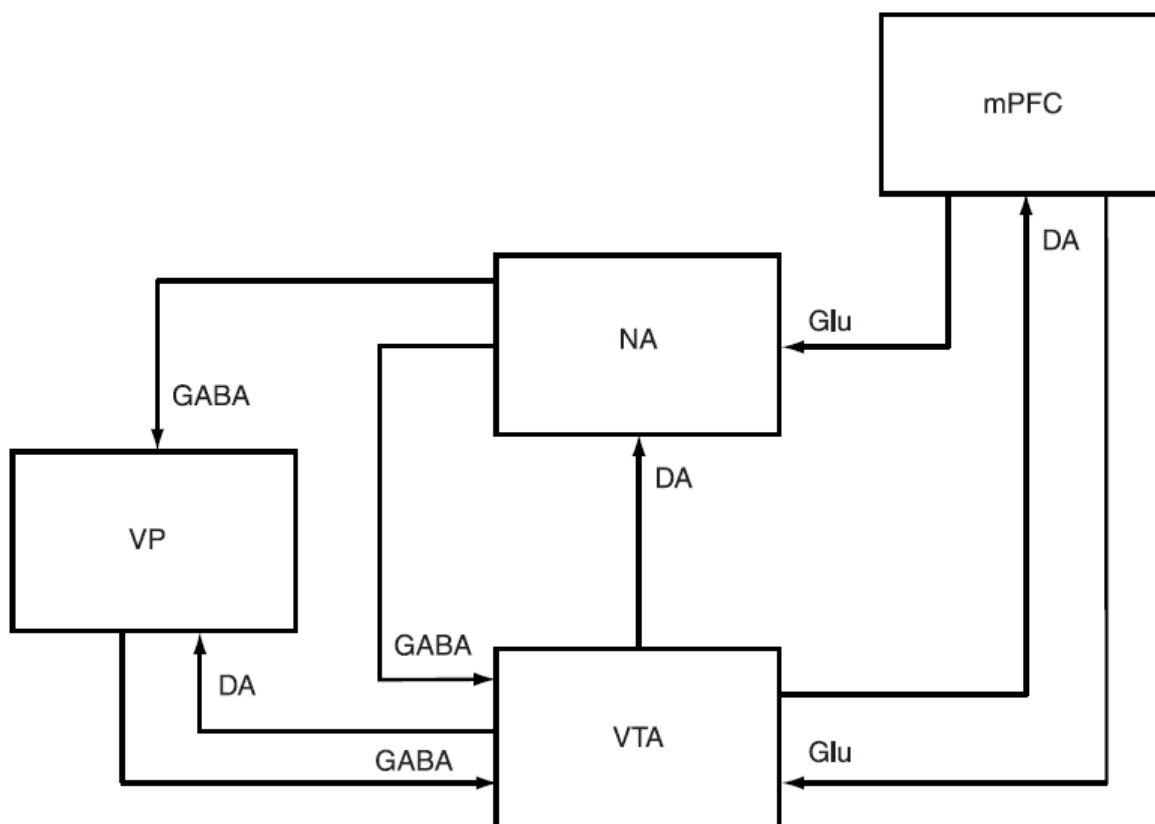


Рис.1. Функціональна схема організації компонентів системи винагороди (пояснення у тексті).

Додаткова позитивна та негативна регуляція нейронів тегментуму здійснюється аферентними нейронами під контролем **серотоніну, норадреналіну, ацетилхоліну, ГАМК, глутамату (Glu) та нейроендопептидів**. Причому ці нейрони походять з кортикальної та таламічної ділянок мозку, його «стовбура» та інших лімбічних регіонів. Такі клітини мають синапси з тілами дофамінергічних нейронів або ж з локальними ГАМК-ергічними інтернейронами. Інгібування цих інтернейронів, що здійснюється через **опіюїдні δ - та μ -рецептори, але не κ -рецептори**, призводить до непрямого посилення імпульсації дофамінергічних нервових клітин.

Встановлено, що дослідні тварини здійснюють локальне самовведення **агоністів опіюїдних μ - та δ -рецепторів** у VTA, на противагу кокаїну та метамфетаміну, які тварини не вживають самотійно. Показано також, що локальне уведення **агоністів нікотинових холінергічних рецепторів** у VTA індукує цикл винагороди, очевидно, шляхом активації збудливих нікотинових рецепторів на дофамінергічних нейронах.

Прилегле ядро перегородки

Ядро перегородки (Nucleus Accumbens, NA) складається з трьох основних частин:

- **оболонки (Shell),**
- **серцевини (Core),**
- **рострального полюса (Rostral Pole).**

У гризунів всі три частини добре вирізняються анатомічно і фармакологічно. У людей NA анатомічно є більш однорідним і є продовженням **«посмугованого» тіла**, яке часто називають **вентральною посмугованою ділянкою (Ventral Striatum)**. З позиції вивчення механізмів формування зловживання НТР найбільш цікавою є **оболонка NA**. Так, встановлено, що гостре системне введення багатьох нейротропних речовин підвищує зовнішньоклітинні рівні дофаміну у NA.

Відомо, що глутаматергічні аферентні проекції потрапляють до NA з трьох основних ділянок (**рис. 2**):

- **медіальної префронтальної кори (Medial Prefrontal Cortex, mPFC),**
- **мигдалини (Amygdala),**
- **гіпокампу (HIP).**

Електрична стимуляція кожного з цих регіонів запускає цикл винагороди.

Гальмівний контроль NA здійснюється, в основному, **ГАМК-ергічними та холінергічними інтернейронами**, а також через **постсинаптичні опіюїдні μ - та δ -рецептори**. В цілому, аферентні волокна, що потрапляють в NA, походять з **ГАМК-ергічних середніх шипастих нейронів (Medium Spiked GABA Neurons)**. Один з таких шляхів проектується знову до VTA, формуючи пряму «петлю» VTA-NA-VTA,

необхідну для регуляції активності NA за зворотнім зв'язком. Інші синапси поєднують NA з нейронами **вентрального палідуму VP (Ventral Pallidum)**, які, у свою чергу проєктуються до VTA, формуючи «непрямую» петлю зворотнього зв'язку VTA-NA-VP-VTA (рис. 1 та 2).

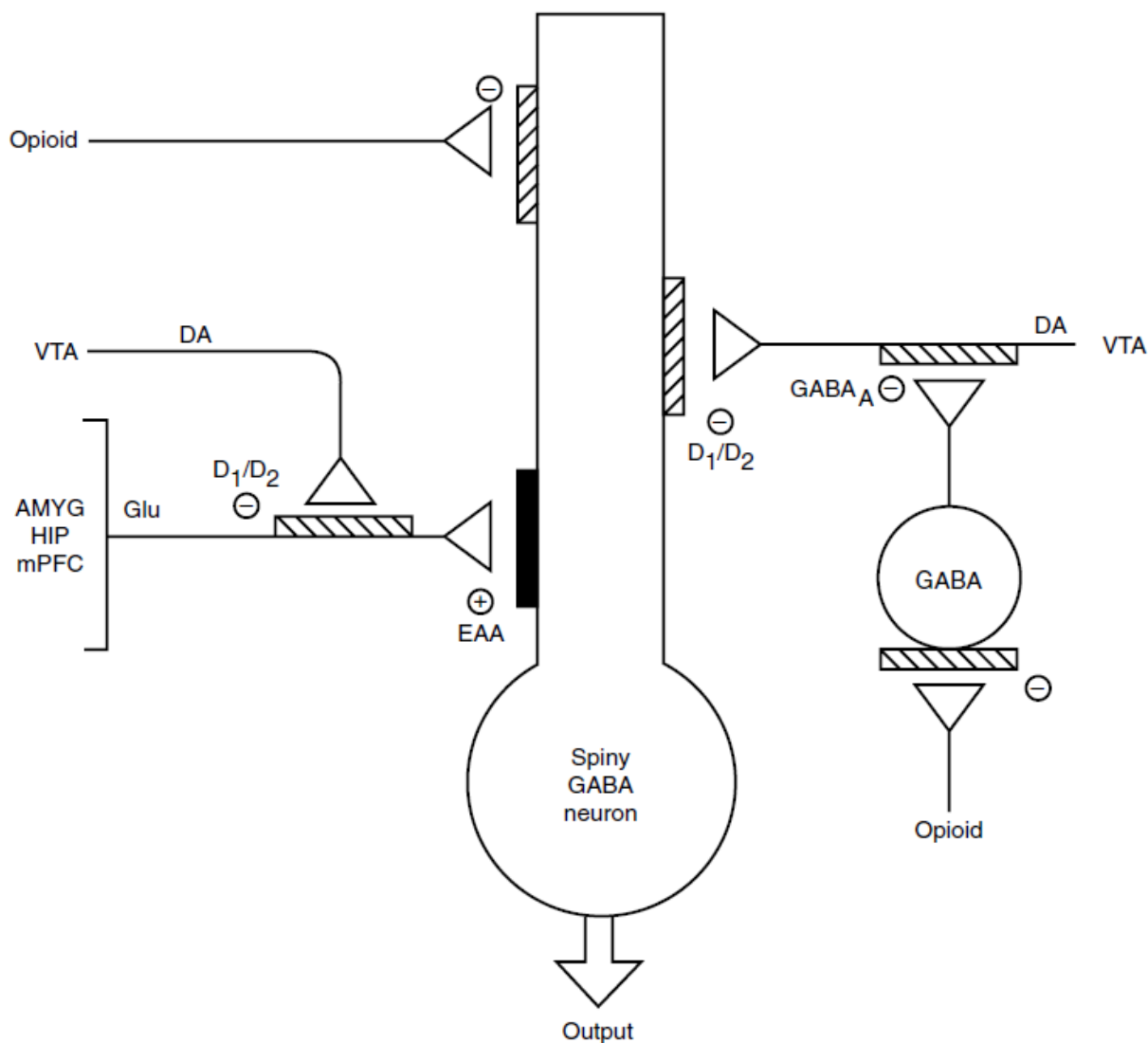


Рис. 2. Схема регуляторних зв'язків середнього шипастого нейрону прилеглою ядра перегородки. Opioid – агоніст опіоїдних рецепторів, output – відповідь, EAA (Excitatory Aminoacid Receptor) – збудливий ліганд-керований рецептор. Інші пояснення – у тексті.

Як видно зі схеми на **рис. 2, стимуляція (reinforcement) NA** здійснюється у момент, коли «шипасті» ГАМК-ергічні нейрони, а отже, і їх проєкції, інгібуються. За даних умов активація дофамінергічних рецепторів на цих нейронах призводить до зменшення їх імпульсації та ініціює стимуляцію циклу винагороди. У свою чергу, активація дофамінергічних рецепторів на глутаматергічних закінченнях в NA дає додаткове непряме інгібування ГАМК-ергічної відповіді. Опіоїди викликають стимуляцію шляхом прямого інгібування ГАМК-ергічних проєкцій відповідних

нейронів, а також через пригнічення ГАМК-залежних інтернейронів VTA, що призводить до зняття локального інгібування з дофамінергічних клітин цієї ж ділянки. В результаті цього вивільнення дофаміну (DA) посилюється, що є причиною підвищення його рівнів в NA.

Відомо, що всі ГАМК-ергійні нейрони NA, які мають прямі проекції до VTA, містять **динорфін (dynorphin)** та **субстанцію P (substance P)**, а ті з нейронів цього типу, які непрямо зв'язані з VTA через VP (рис. 1), додатково містять **енкефалін (enkephalin)**. NA також має численні проекційні контакти з трьома зонами:

- **педункулопontiновим ядром середнього мозку (Midbrain Pedunculopontine Nucleus),**
- **дорсомедіальною частиною таламуса (Dorsomedial Thalamus),**
- **преоптичною і латеральною зонами гіпоталамусу (Preoptic and Lateral Hypothalamus).**

Ділянками, які отримують менше проекцій, вважаються:

- **септум (Septum),**
- **мигдалина (Amygdala) ,**
- **базальне ядро Мейнерта (Nucleus Basalis of Meynert).**

Як уже згадувалося, основні дофамінергічні волокна потрапляють до NA з VTA, а основою дії більшості НТР є стимуляція механізмів вивільнення дофаміну з нейронів VTA, що мають зв'язок з NA. Як і у «смурастому» тілі (**Striatum**), яке отримує дофамінергічні аферентні волокна з **чорної субстанції (Substantia Nigra Pars Compacta)** середнього мозку, експресія дофамінових рецепторів D1 в нейронах NA корелює з біосинтезом субстанції P, в той час як експресія D2 - з синтезом енкефаліну. Показано також, що рецептори D1 та D2 не локалізуються на одних і тих же нейронах, однак тип D3, рівень експресії якого також корелює з експресією субстанції P, було знайдено у синаптичних мембранах двох типів нейронів, що експресують рецептори D1 або D2.

Довгий час серед дослідників точилися суперечки, до якого типу відносяться дофамінергічні нейрони «посмугованої» ділянки та NA – збуджуючого чи гальмівного. Виявилось, що, залежно від стану такого нейрону, він може «працювати» в кожному з цих режимів. При цьому ГАМК-ергічні нейрони в NA та стріатумі в залежності від функціонального стану знаходяться в одному з двох форм – **збуджених (up-state)** та **гальмівній (down-state)**. «Гальмівні» нейрони зазвичай гіперполяризовані, але коли вони отримують збуджуючий конвергентний стимул, наприклад, з гіпокампу у випадку NA, їх синаптичні мембрани деполяризуються, що переводить ці клітини у збуджену форму, яка близька до порогу індукції імпульсу. Таким чином, в NA існують динамічні мікрозони, які складаються з дофамінергічних нейронів з подібним функціональним станом.

Виявлено, що активація рецепторів D1 пригнічує перехід нейрону з гальмівного до збудженого стану. але якщо цей стан все ж досягається, активація D1 за цих умов, навпаки, сприяє формуванню імпульсів. Як вважається, це забезпечується підсиленням провідності **кальцієвих каналів L-типу** та непрямим зростанням збуджуючих постсинаптичних потенціалів, опосередкованих рецепторами, чутливими до:

- **N-метил-D-аспартату (N-Methyl-D-Aspartate, NMDA),**
- **2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl)propanoate (AMPA).**

Таким чином, стимуляція дофамінових рецепторів D1 призводить до селективної активації нейрональних ансамблів завдяки конвергентним збуджуючим впливам, що збільшує співвідношення «сигнал-шум». Така дофамінова модуляція активності клітин-мішеней, яка залежить від їх стану, в принципі, пояснює парадоксальні ситуації, коли рецептори дофаміну виявлялися одночасно і збуджуючими, і гальмівними, що ускладнювало інтерпретацію результатів дії на них нейротропних речовин.

Відомо, що ГАМК-ергічні середні шипасті нейрони в НА експресують **μ- та δ-рецептори до опіоїдів**, завдяки чому інгібуються морфіном. Агоністи обох з них, але не κ-рецепторів, обираються лабораторними тваринами для локального самовведення у НА, і цей ефект проявляється незалежно від присутності дофаміну, та зберігається навіть після блокування еферентних закінчень в НА. Амфетамін та кокаїн також самотійно вводяться тваринами у цю ділянку, але відповідь на таке введення є суто дофамін-залежною. Варто відмітити, що за результатами більш ранніх досліджень тварини відмовлялися локально вводити собі кокаїн в НА, що можна пояснити неадекватним дозуванням та/або потраплянням ін'єкцій у серцевину ділянки, а не в її оболонку. Ефекти самовведення **фенциклідину (PCP)** в НА також залежать від дофаміну. Скоріше за все, PCP блокує процеси глутаматергічного збудження середніх шипастих нейронів.

Загалом, сукупний ефект локального самовведення опіоїдів, психостимуляторів та PCP проявляється в пригніченні еферентних сигналів ГАМК-ергічних шипастих нейронів. Почуття задоволення, як винагорода за електростимуляцію НА, скоріше за все, виникає у тварин переважно завдяки залученню та активації інших елементів цієї ділянки мозку, окрім середніх шипастих нейронів.

Медіальна префронтальна кора

Як відомо, ділянки **медіальної префронтальної кори (Medial Prefrontal Cortex, mPFC)** отримують аферентні дофамінергічні сигнали з тегментуму, та, у свою чергу, відсилають еферентні глутаматергічні імпульси до тегментуму, прилеглого ядра та інших ділянок мозку (**рис. 1**). Встановлено, що тварини локально самовводять кокаїн у цю ділянку, причому результатом таких ін'єкцій є інтенсифікація метаболізму

дофаміну в пилеглому ядрі. Цікавим є той факт, що лабораторні тварини не схильні до самостійного введення амфетаміну в mPFC.

mPFC є достатньо гетерогенною структурою, тому пошкодження різних її регіонів веде до низки ефектів на CPP та до змін рівня сенситизації, приміром, у випадку кокаїну, амфетаміну та морфіну. Серед елементів mPFC можна відмітити **передню частину поясної звивини (Anterior Cingulate Cortex)**, яка, як вважається, відіграє значну роль у формуванні павлівських умовних рефлексів.

Вентральний паллідум

Як уже відмічалось, **вентральний паллідум (Ventral Pallidum, VP)** отримує інгібіторні ГАМК-ергічні імпульси з прилеглого ядра, і, в свою чергу, дає проєкції назад в VTA та до інших лімбічних та таламічних регіонів, а також у певні ділянки мозку, включаючи дорсомедіальне ядро таламуса, пов'язане з префронтальною корою (**рис. 1**). VP, окрім модуляції дофамінергічних сигналів з VTA, здійснює передачу імпульсів до систем, відповідальних за рухову активність, наприклад, пошукову поведінку для отримання нейротропної речовини.

Відомо, що тварини здатні до самостимуляції VP електричним струмом, а також самостійно вводять амфетамін та кокаїн локально у цю ділянку. Всі сполуки, які прямо або непрямо пригнічують ГАМК-ергічні середні шипасті нейрони в NA, здатні одночасно «знімати» інгібування з VP та активувати цикл винагороди і самостимуляцію. Таким чином, ділянки NA та VP у комплексі можна розглядати у якості функціональних компонентів так званої **вентральної стріато-паллідальної системи (Ventral Striatal-Pallidal System)**, що є аналогічною до **дорсальної стріато-паллідальної системи (Dorsal Striatal-Pallidal System)**, яка складається з трьох регіонів:

- **лушпиння (Putamen),**
- **хвостатого ядра (Caudate),**
- **блідої кулі (Globus Pallidus).**

Кожна з цих систем, які анатомічно прилягають одна до одної і дають паралельні кортико-стріато-паллідо-таламо-кортикальні проєкції, являє собою так зване кортикально-субкортикальне коло передачі інформації. Дорсальна система, яка принципово споріднена до **моторної та забезпечувально-моторної кори (Motor and Supplementary Motor Cortices)**, є залученою до планування рухової активності. Вентральна ж система, яка має відношення до префронтальних та лімбічних ділянок мозку, бере участь у формуванні емоційних реакцій та забезпеченні отримання винагороди.

Дорсальна «посмугована» ділянка

На відміну від прилеглого ядра або **вентрального «посмугованого» регіону (Ventral Striatum)**, який отримує аферентні сигнали з лімбічних структур та mPFC, **дорсальна «посмугована» ділянка (Dorsal Striatum)**, яку репрезентують **«хвостате» ядро (Caudate)** та **лушпиння (Putamen)**, отримує імпульси з аферентних волокон сенсомоторних та асоціативних ділянок кори великих півкуль головного мозку (**Sensorimotor and Associative Cerebral Cortex**). Шляхом періодичних імпульсів синаптичної передачі до середнього мозку, включаючи дофамінергічні проекції від **чорної субстанції (Substantia Nigra)**, вентральна «посмугована» ділянка взаємодіє з дорсальною, і така взаємодія, як вважається, бере участь у формуванні пізніх етапів наркозалежності.

Взагалі дорсальний «посмугований» регіон за останніми уявленнями являє обою центр мозку, відповідальний за формування звичок. Синаптична пластичність нейронів цієї області, скоріше за все, лежить у основі переходу від вживання НТР до зловживання ними внаслідок формування залежності. Цікаво відмітити, що таке циклічне функціонування дорсального «посмугованого» регіону, що приймає участь у формуванні звичок, вважається основою проявів добре відомих **маніакально-компульсивного розладу (Obsessive-Compulsive Disorder)** та **синдрому Туретта (Tourette Syndrome)**.

Мигдалина

Мигдалина (Amygdala) містить три головних ядра:

- **кортикомедіальне (corticomedial nucleus),**
- **базолатеральне (basolateral nucleus),**
- **центральне (central nucleus).**

Кортикомедіальне ядро отримує нюхові аферентні волокна та проектується до вентромедіального ядра гіпоталамусу. **Базолатеральне ядро** контролюється аферентними імпульсами з усіх органів чуттів і передає їх до центрального ядра, яке має дві основних еферентних проекції. **Кінцева (stria terminalis)** транслює інформацію в гіпоталамус, **опірну ложу (bed nucleus)** та **НА**, в той час як **вентральний амігдалофугальний шлях** проектується до чотирьох основних регіонів:

- **стовбура головного мозку (brainstem),**
- **таламуса,**
- **поясної звивини (cingulate gyrus),**
- **орбітофронтальної кори (orbitofrontal cortex).**

Мигдалина відіграє важливу роль у механізмах отримання винагороди та процесу пізнання. Так, автономна мимовільна експресія емоцій опосередковується зв'язками цього регіону з гіпоталамусом, а довільна – його контактами з **поясною та префронтальною корою (cingulate and prefrontal cortex)**.

Центральне ядро мигдалини за анатомією, цитоархітектурою та організацією передачі сигналів дуже подібне до **оболонки (shell) прилеглого ядра перегородки NA**, а також ядра поясної звивини. Це дозволяє припустити, що всі вищенаведені структури, які іноді об'єднуються під загальною назвою **«розширеної мигдалини» («extended amygdala»)**, є загальною анатомічною мішенню для так званого **«лімбічно-моторного інтерфейсу» («limbic-motor interface»)**, тобто, беруть участь як у реакціях на гостре вживання НТР та формування реакцій винагороди, так і регуляції періодичності проявів негативних ефектів такого вживання на цикл винагороди.

Всі три компоненти розширеної мигдалини отримують дофамінергійні імпульси з VTA та контролюються з боку глутаматергічних сигналів локального базолатерального ядра. Також відомо, що нейрони мигдалини отримують еферентні закінчення з гіпокампу та відсилають еферентні зв'язки до вентрального паллідуму (VP) та гіпоталамусу.

Встановлено, що мікроін'єкції різноманітних агоністів та антагоністів нейротрансмітерів в центральне ядро призводить до змін реакції організму на дію певних нейротропних речовин, таких як етанол, кокаїн, морфін, нікотин та тетрагідроканабінол. Пошкодження центрального ядра призводить до пригнічення ефектів потенціації з боку психостимуляторів на **відповідь з посиленням за певних умов (conditioned reinforcement)**. Подібними ефектами характеризуються також і різноманітні дисфункції оболонки NA, що співвідноситься з функціональною та анатомічною схожістю центрального ядра мигдалини з прилягаючим ядром перегородки. Але ідентичність ефектів спостерігається для обох регіонів одночасно не у всіх випадках. Приміром, пошкодження центрального ядра призводить до пригнічення формування умовних павлівських рефлексів, а дисфункція NA не має таких наслідків. Розширена мигдалина, таким чином, не є функціонально однорідною, тому деякі з дослідників вживають цей термін лише по відношенню до центрального та інших ядер.

Гіпоталамус

Гіпоталамус (Hypothalamus), а саме його **преоптична (preoptic)** та **базолатеральна (basolateral)** ділянки, прямо контролюються нейронами оболонки NA та також прямо пов'язані з мигдалиною, гіпокампом, та іншими лімбічними структурами.

Відомо, що лабораторні тварини самотійно вводять собі морфін в латеральну частину гіпоталамусу, причому у індукції циклу винагороди у цьому випадку, беруть участь, скоріше, δ -, ніж μ - або κ -рецептори до опіоїдів.

Гіпокамп

Гіпокамп (Hippocampus) вважається критично необхідним для формування та підтримки довготривалої свідомої (декларативної) пам'яті та реакцій пізнання. Ця ділянка відсилає прямі глутаматергічні проекції до прилеглого ядра (NA). Збуджуюча імпульсація у цьому випадку модулюється в NA гальмівними пресинаптичними сигналами локальних холінергічних нейронів, а в гіпокампі – сигналами від нейронів у регіонах:

- **префронтальної та енторинальної кори (prefrontal and entorhinal cortices),**
- **мигдалини,**
- **таламусу.**

Встановлено, що тварини здатні самотійно вводити собі морфін у гіпокамп, особливо - у регіон багатий опіоїдними рецепторами. Скоріше за все, гіпокамп не впливає на формування та функціонування циклу винагороди, індукованого дією психостимуляторів.

Педункулопontiнове тегментальне ядро

Педункулопontiнове тегментальне ядро PTTN (Pedunculopontine Tegmental Nucleus) містить холінергічні та глутаматергічні нейрони. Нехолінергічні клітини цієї зони контролюються з боку ГАМК-ергічних гальмівних проекцій від:

- **основних ядер (basal ganglia),**
- **прилеглого ядра NA,**
- **вентрального паллідуму (VP).**

У свою чергу, педункулопontiнове тегментальне ядро відсилає як **ростральні («головні»)**, так і **каудальні («хвостові»)** холінергічні проекції, в основному, до:

- **чорної субстанції,**
- **таламусу,**
- **латерального гіпоталамусу,**
- **мигдалини.**

Також у зоні PPTN існують волокна, які прямують у:

- **вентральну тегментальну зону (тегментум, VTA),**
- **задній міст (posterior pons),**
- **середній мозок (mesencephalon),**
- **мозочок (cerebellum),**
- **спинний мозок.**

Отже, PPTN слугує у якості зв'язуючої ланки між мотиваційною інформацією з лімбічної системи та регуляцією складних моторних реакцій у відповідь на її активність. Встановлено, що пошкодження ділянки PPTN підвищує поріг чутливості до опоїдів та психостимуляторів та зменшує ймовірність формування залежності від них.

«Повідок» та відігнутий пучок

«Повідок» (habenula), який включає в себе **середнє та бічне повідкові ядра (medial and lateral habenular nuclei),** отримує нервові закінчення, в основному, від звивини **середнього мозку (stria medullaris),** що містить холінергічні проєкції з **прозорої перегородки (septal area),** а також численні нервові закінчення від:

- **діагональної смуги Брока (diagonal band of Broca),**
- **прилеглого ядра перегородки NA,**
- **гіпоталамуса,**
- **фронтальної кори (frontal cortex),**
- **«блідої кулі» (globus pallidus) – ГАМК-ергічні,**
- **ядер шва (raphe nuclei),**
- **центральної сірої речовини середнього мозку (midbrain periaqueductal gray matter),**
- **вентральної тегментальної ділянки (VTA),**
- **чорної речовини (substantia nigra).**

Нервові закінчення з VTA та чорної речовини є дофамінергічними. Еферентні проєкції з «повідка» проходять через так званий **відігнутий пучок (fasciculus retroflexus)** до регіонів:

- **інтерпедункулярного ядра (interpeduncular nucleus),**
- **VTA,**
- **ядер шва,**
- **чорної речовини,**
- **декількох ядер таламуса та гіпоталамуса.**

Очевидно, що саме через тісні зв'язки «повідка» з лімбічною системою, порушення його функціонування призводить до змін вираженості ефектів електричної самостимуляції. До того ж, «повідок» та відігнутий пучок є особливо чутливими до пошкоджень, викликаних періодичним уведенням психостимуляторів.

Інші ділянки і зони мозку

Іншими регіонами головного мозку, залученими до формування та підтримання реакцій винагороди є:

- **центральна сіра речовина середнього мозку (midbrain periaqueductal gray matter),**
- **прозора перегородка (septal area),**
- **серотонінергічна система ядер шва (serotonergic raphe nuclei system).**

Відомо, що тварини локально вводять собі морфін у центральну сіру речовину середнього мозку, а пошкодження прозорої перегородки знижує поріг чутливості до кокаїну та викликаних ним ефектів залежності.

Вплив вживання різних видів НТР на пам'ять

Якщо розглядати формування звички до вживання НТР, як поведінку вивчення (пізнання), то такий процес торкається декількох систем пам'яті. Серед них:

- **Система спонукального вивчення (incentive learning)** – відома ще як **класична система Павлова щодо формування умовних рефлексів (classical pavlovian conditioning)**. Вона містить автономний, активований поведінкою та стимул-орієнтований компоненти. Така система продукує реакції **посилення схильності (reinforcement)** або **відрази (aversion)** і залежить від умовних сигналів зовнішньої (оточення) та внутрішньої етіології. Ця форма пам'яті не контролюється свідомістю, тобто, є **“невимушеною” (“implicit”)**, і функціонує, в основному, за рахунок нейронів мигдалини. Очевидно, цей вид пам'яті відповідає за прагнення до вживання нейротропної речовини.
- **Система формування звичок або інструментальних умовних рефлексів (habit learning or instrumental conditioning)** – має відношення до **повторюваних механічних рухових реакцій (repetitive motor responses)**, наприклад, натискання кнопки з метою самостимуляції. Така система функціонує за присутності зовнішніх або внутрішніх стимулів, пов'язаних з дією наркотичного препарату, і також не контролюється свідомістю.

Система активується за рахунок «хвостатого» ядра (*caudate*) та ядра лушпиння (*putamen*).

Як уже було сказано раніше, обидві вищерозглянуті системи пам'яті не контролюються свідомістю, тому індукують поведінку, яка майже завжди потребує пояснень *post hoc*. Вони постачаються за рахунок ще одного виду пам'яті – вже згаданої вище довготривалої декларативної, яка оперує поняттями, пов'язаними зі споживанням нейротропної речовини, включаючи оточення під час вживання та зміни фізіологічного стану в його результаті. Причому «підключення» такої пам'яті відбувається вже на свідомому когнітивному рівні. Таким чином, до формування залежності залучено, як мінімум, три види пам'яті.

Дехто з дослідників вважає оболонку НА основною анатомічною структурою, залученою до формування класичних умовних рефлексів, а серцевину НА – центром інструментальної поведінки. У свою чергу, як відомо, формуванням та підтриманням декларативної пам'яті займається гіпокамп. Таким чином, хоча різні види нейротропних препаратів мають ідентичні мішені у головному мозку, пов'язані з пам'яттю, реакції цих ділянок мозку на НТР є різними.

Зона винагороди та системи нейротрансмітерів

Доказом складності формування реакцій винагороди може слугувати велика кількість літературних джерел, присвячених питанню ефектів певних нейротрансмітерів та нейромодуляторів на поведінкові реакції у відповідь на дію нейротропних речовин. Причому багато з таких джерел містять суперечливі висновки. Нижче буде коротко розглянуто сучасний стан проблеми участі конкретних речовин цих груп у функціонуванні системи винагороди.

Дофамін

Як вже було сказано, **дофамін, або диоксифенілаланін, або 4-(2-аміноетил)феніл-1,2-діол (рис. 3, А)** може як деполяризувати, так і гіперполяризувати мембрани нейронів-мішеней, що залежить від їх початкового стану. До того ж, дофамін непрямо контролює постсинаптичні мембранні потенціали через активацію G-білків та систему вторинних месенджерів, про що мова піде пізніше.

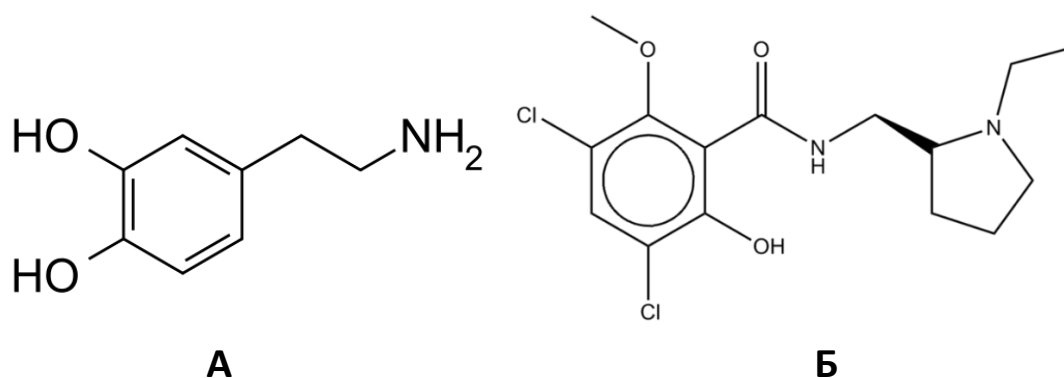


Рис. 3. Структура дофаміну (**А**) та ліганду D2-рецепторів раклоприду (**Б**).

Відповідно, існує ціла низка дофамінових рецепторів, які поділяють на дві групи:

- **D2-подібну (D2-like)**, яка включає в себе рецептори підвидів D2, D3 та D4,
- **D1-подібну (D1-like)**, в яку входять рецептори підвидів D1 та D5.

Цікавим є той факт, що приєднання дофаміну до представників кожної з двох вищенаведених груп рецепторів, в принципі, має прямо протилежні ефекти на месенджерні системи клітини. Але, не зважаючи на це, обидві групи рецепторів опосередковують прямі **поповнюючі (посилюючі) ефекти (direct reinforcement effects)**, причому незалежно один від одного.

Експерименти з позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням «міченого» ліганду до D2-рецептора, [^{11}C]раклоприду (рис. 3, Б), показали, що очікувані винагородні ефекти психостимуляторів корелюють з швидкістю активації рецепторів типу D2. Також було встановлено, що у не зловживаючих нейротропними препаратами людей, яким давали психостимулятори, ефект від їх вживання був різним. Найбільше задоволення отримали особи з найнижчим рівнем експресії D2-рецепторів, а у тих, що характеризувалися значною кількістю цих рецепторів, навпаки виникали неприємні відчуття. Це говорить про існування певного діапазону кількості рецепторів D2 що визначає їх стимуляцію, як позитивно-посилюючу.

Відомо, що тварини самостійно вводять собі селективні агоністи як D1-, так і D2-рецепторів, в той час як усі відомі антагоністи рецепторів D1, D2 та D3 послаблюють ефекти винагороди вживання психостимуляторів. З іншого боку, тварини не вводять собі ті з агоністів D2, що є спорідненими до ауторецепторів (пригнічують вивільнення дофаміну за зворотнім зв'язком). Дослідження з визначення умов активації D3-рецепторів з використанням відповідних агоністів та антагоністів також показали значну роль цих рецепторів у формуванні залежності від НТР. Експерименти з переважним антагоністом дофамінових рецепторів **клозапіном** (рис. 4), виявили суперечливі результати щод дії цієї речовини на формування залежності від кокаїну. Очевидно, це можна пояснити можливим зв'язуванням клозапіну з рецепторами інших типів.

Встановлено, що дофамінергійні нейрони **мезокортиколімбічної (mesocorticolimbic)** ділянки мають значно вищу щільність рецепторів D3 та D4 у порівнянні з **нігростріатальними (nigrostriatal)** нейронами. Нокаутні за геном рецептора D4 миші виявляються гіперчутливими до стимуляції рухової активності (аналог ейфорії у тварин), викликані кокаїном, метамфетаміном та етанолом. У свою чергу, результати досліджень ефектів агоністів та антагоністів рецепторів D1 та D2 на дію опіоїдів, на жаль, є суперечливими. Такий факт можливо пояснити двохсторонньою природою посилення циклу винагороди від опіоїдів – на рівні VTA вона залежить від дофаміну, в той час як на рівні NA така залежність не спостерігається.

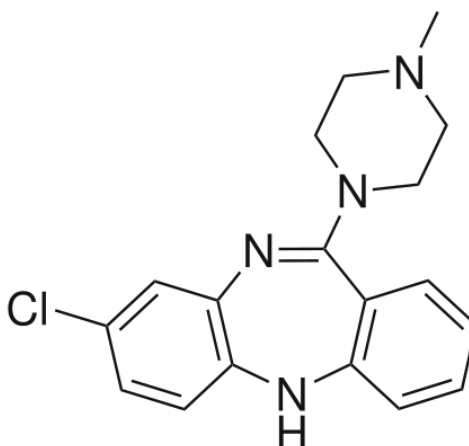


Рис. 4. Структура антагоніста дофамінових рецепторів клозапіну.

Суперечливими є також результати досліджень ефектів етанолу на посилення дії седативних препаратів, хоча вже давно показано, що гостре введення більшості з відомих людству нейротропних речовин, в принципі, призводить до підвищення зовнішньоклітинних рівнів дофаміну в оболонці NA. Відповідно до цього, у процесі абстиненції ці рівні знижуються, що призводить до зменшення інтенсивності імпульсації нейронів зі збереженням їх кількості. Саме тому абстинентні процеси, викликані психостимуляторами, опіоїдами, етанолом, $\Delta 9$ -тетрагідроканабінолом та нікотинном, як правило, асоціюються з підвищенням порогу самостимуляції, що, очевидно, відображає адаптивні зміни у мозку.

Серотонін

На сьогодні відомо 14 типів рецепторів до **серотоніну, або 5-гідрокситриптаміну, або 3-(2-аміноетил)-1H-індол-5-олу (рис. 5, А)**, які позначаються **5HT (від 5-Hydroxy Tryptamine)**. Більшість з них, як і дофамінові, є метаботропними, і активують сигнальні шляхи, опосередковані G-білками, але, наприклад, **серотоніновий рецептор 5HT₃** є йонотропним, тому має у своєму складі контрольований лігандом йонний канал.

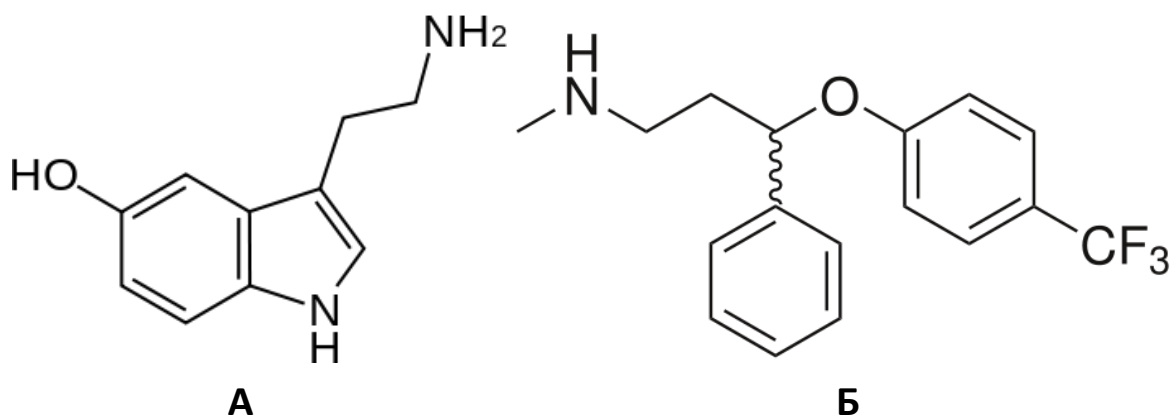


Рис. 5. Структура серотоніну (**А**) та інгібітора його зворотнього захоплення флуоксетину (**Б**).

Різноманіття рецепторів 5HT ускладнює вивчення їх функціонування та роль ефектів серотоніну на систему винагороди. У тварин підвищення рівнів серотоніну за рахунок дієти, збагаченої триптофаном, призводить до зменшення інтенсивності самовведення цілої низки психостимуляторів. Подібний ефект спостерігається і у випадку самостійного введення тваринами **селективного інгібітора поглинання (uptake) серотоніну – флуоксетину (рис. 5, Б)**. До того ж, цей інгібітор пригнічує також і самовведення героїну та етанолу. Такі результати можуть вказувати або на зниження проявів реакцій винагороди, тому що за цих умов відбувається послаблення мотивації введення НТР, або ж, навпаки, на її посилення внаслідок потреби у меншій дозі для досягнення потрібного ефекту. Перша гіпотеза підтверджується тим фактом, що підвищення рівнів серотоніну знижує **точку переламу (breakpoint) прогресивної схеми експерименту (progressive ratio)** із запланованим самовведенням, а також тою обставиною, що агоніст рецептора 5HT₁, покликаний знизити серотонінергічну активність, навпаки, індукував чітко виражену відповідь CPP.

Відомо, що опіоїди, за умови гострого введення, через активацію μ -рецепторів «знімають» інгібування з серотонінергічних нейронів середнього мозку шляхом супресії гальмівних ГАМК-ергічних проєкцій на них. Хронічна адміністрація морфіну провокує посилення активності ГАМК-ергічного шляху, що веде до зниження серотонінергічної імпульсації під час опіїдної абстиненції. Однією з груп дослідників цього феномену було показано, що стимуляція рецепторів 5HT_{1B} інтенсифікує винагородну відповідь організму на кокаїн. Інша група вчених довела, що антагоністи 5HT₃ попереджають стимуляцію мезолімбічного дофамінергічного шляху, активованого опіоїдами, що веде до пригнічення самостійного споживання етанолу тваринами.

В цілому, більшість з результатів вказує на загальний гальмівний ефект серотоніну на функціонування системи винагороди. Вивчення різноманітних підтипів рецепторів 5HT поки що не дало відповіді на питання, які саме з них відповідальні за подібне пригнічення.

Глутамат

Рецептори до збуджуючого нейромедіатора – **амінокислоти глутамату**, яку ще називають **2-аміноглутаровою кислотою (рис. 6, А)**, поділяють на два головних типи:

- **Йонотропні глутаматні (ionotropic glutamate receptors)** – по суті, є ліганд-керованими йонними каналами, специфічними до Na^+ , K^+ та Ca^{2+} . У свою чергу, вони поділяються на **два підтипи**:
 - **NMDA-рецептори** – зв'язуються з **N-метил-D-аспаратом NMDA (N-methyl-D-aspartate, рис. 6, Б)**. Мають сайти зв'язування для основного ліганду – **гліцину (рис. 6, В)**, який полегшує індукцію функціонування (відкриття) каналу під дією глутамату, та **неконкурентних інгібіторів – фенциклідину (PCP) і дізоцильпіну, або МК801 (рис. 7, А та Б)**,
 - **AMPA-рецептори (каїнатні)** – споріднені до **α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонату AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate), або каїнату (рис. 6, Г)**.

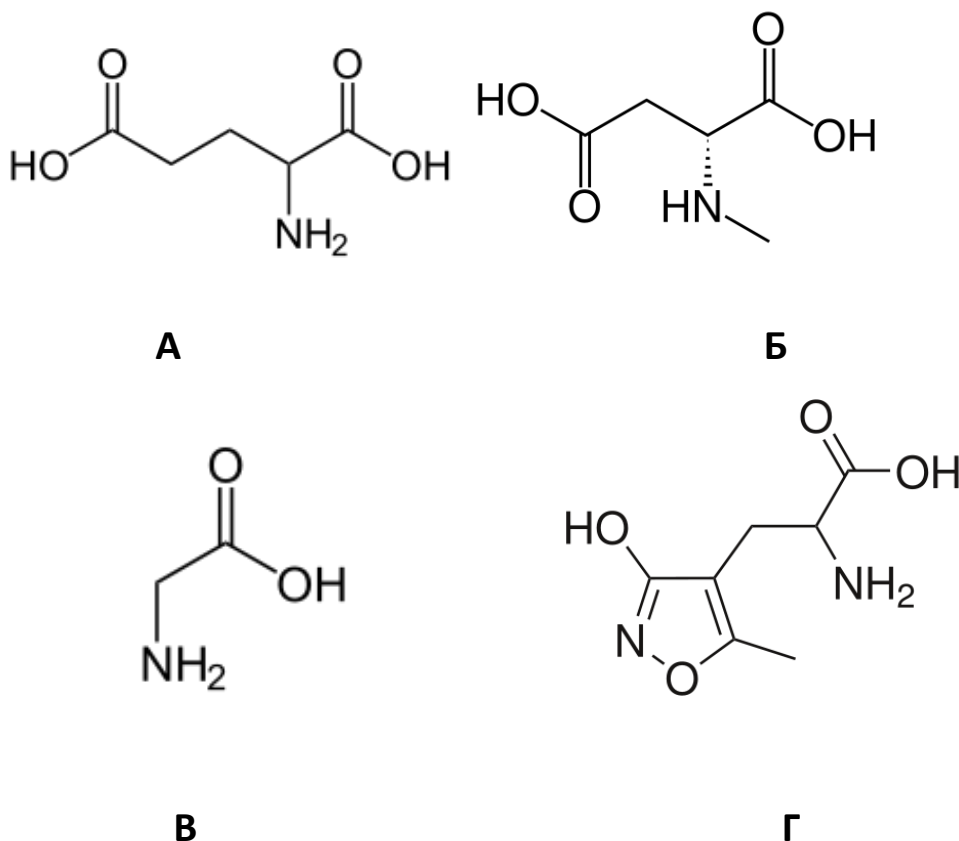


Рис. 6. Структурні формули глутамату (А), N-метил-D-аспартату (Б), гліцину (В) та каїнату (Г).

- **Метаботропні глутаматні (metabotropic glutamate receptors)** – непрямо регулюють активність йонних каналів, активуючи системи вторинних месенджерів.

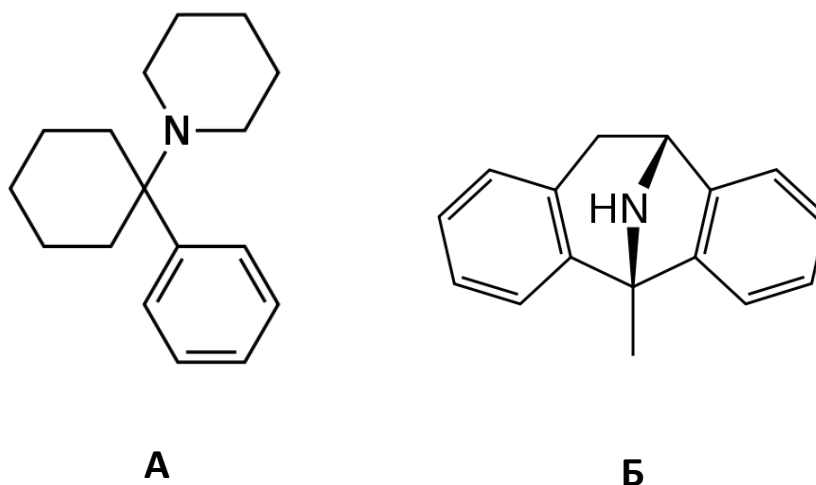


Рис. 7. Структура неконкурентних інгібіторів глутаматних NMDA-рецепторів: фенциклідину, або РСР (**А**) та дізоцильпіну, або МК801 (**Б**).

Відомо, що препарати, які блокують глутаматні NMDA-залежні йонотропні рецептори, здатні індукувати цикл винагород. Наприклад, **РСР та дізоцильпін (рис. 7)** продукують СРР і самостійно вводяться тваринами. До того ж, показано, що обидві сполуки локально вводяться тваринами в НА незалежно від існуючого рівня дофаміну. Результати досліджень ефектів блокаторів NMDA-залежних рецепторів на формування винагородних реакцій інших НТРів поки що є суперечливими. Загальна тенденція говорить про неспецифічне пригнічення цими блокаторами певних видів реакцій пізнання.

Роль глутаматергічної нейротрансмісії у розвитку толерантності та сенситизації є доволі складною. Встановлено, що антагоністи рецепторів до NMDA можуть попереджати як толерантність, так і сенситизацію, викликані психостимуляторами і опіоїдами. Такі протилежні ефекти, очевидно, відображають важливу роль глутаматних NMDA-залежних рецепторів в явищах як **довготривалої потенціації LTP (Longterm Potentiation)**, так і **довготривалої депресії LTD (Longterm Depression)**. В умовах LTP активуються AMPA-залежні глутаматні рецептори, канали яких пропускають Na^+ . Відкриття натрієвих каналів індукує деполяризацію плазматичної мембрани, що, у свою чергу, активує рецептори NMDA, які починають пропускати Ca^{2+} . В результаті відбувається підвищення внутрішньоклітинної концентрації цього катіону, що веде до активації різноманітних протеїнкіназ, наприклад, **кальцій/кальмодулін-залежної кінази CaMK II (Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II)**, і індукції залежних від них шляхів внутрішньоклітинної передачі сигналу. Такі події спричиняють фосфорилування AMPA-рецепторів та інкорпорації їх до

складу постсинаптичних мембран. Таким чином, інтенсивність клітинної відповіді постсинаптичних нейронів на дію глутамату в цілому зростає. За умови змін у експресії генів цих рецепторів, про що мова піде пізніше, таке підвищення синаптичної ефективності може бути ще більш тривалим.

Один з дослідників колись відмітив, що «наркозалежність повинна розглядатися з позицій глутаматної синаптичної пластичності». Результати досліджень у сфері глутаматергічних імпульсів показують, що посилення сенситизації до психостимуляторів, індуковане антагоністами NMDA-рецепторів, говорить на користь існування складних взаємозв'язків між дією різних нейротропних препаратів. Наприклад, відомо, що антагоністи NMDA попереджають процеси, пов'язані з сенситизацією до психостимуляторів – наприклад, підвищення чутливості рецепторів D1 та/або зниження чутливості D2. В той же час, ці блокатори і самі по собі здатні викликати подібні ефекти. Відомо, що мікроін'єкції психостимуляторів локально у VTA ініціюють сенситизацію, в той час як мікроін'єкції в NA необхідні, скоріше, для її підтримання. Така «передача обов'язків» від VTA до NA, що відображає зміни сили та «рисунку» імпульсації дофамінергічних нейронів обох ділянок, потребує локальної глутаматергічної регуляції, і, можливо, включає в себе, окрім NMDA-залежних, інші види глутаматних рецепторів.

Результати досліджень з використанням моделей індукованих пошкоджень дозволяють припустити критичну роль глутаматергічних проєкцій з вентрального регіону mPFC у функціонуванні як дофамінергічних, так і незалежних від дофаміну рецепторів в VTA, для регуляції механізмів формування сенситизації. З іншого боку, дисфункції дорзальної частини mPFC, що відсилає глутаматергічні сигнали до NA, попереджають прояви сенситизації. Яким чином глутамат та дофамін, які мають рецептори на одних і тих же ГАМК-ергічних гальмівних середніх шипастих нейронах в NA, взаємодіють між собою на клітинному рівні для забезпечення сенситизації, поки що залишається невідомим.

Нарешті, встановлено, що етанол пригнічує функціонування рецепторів до NMDA. Як було показано у дослідженнях з дискримінації нейротропних препаратів, тварини віддають перевагу антагоністам глутамату, а не етиловому спирту. Показано також, що і такі антагоністи, як **інгібітор синтази оксиду азоту NOS (nitric oxide synthase, КФ 1.14.13.39), L-нітроаргінін (рис. 8)** здатні блокувати розвиток толерантності до етанолу. Це може свідчити про залучення процесів LTP або LTD до механізмів розвитку такої толерантності.

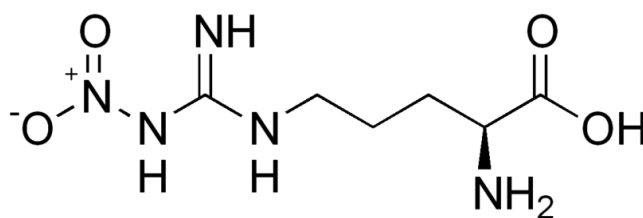


Рис. 8. Структура інгібітора NOS L-нітроаргініну.

γ-аміномасляна кислота

Рецептори до гамма-амінобутирату, відомої як γ-аміномасляна кислота (ГАМК), або (2S)-2-аміно-5-[[аміно(нітрамідо)метиліден]аміно]пентаноат (рис. 9, А), відносяться до гальмівного типу та поділяються на два основних види:

- ГАМК_А – йонотропний, регулює провідність хлорного каналу,
- ГАМК_В – метаботропний, активує G-білки та системи вторинних месенджерів, непрямо індукує інгібіторний калієвий канал.

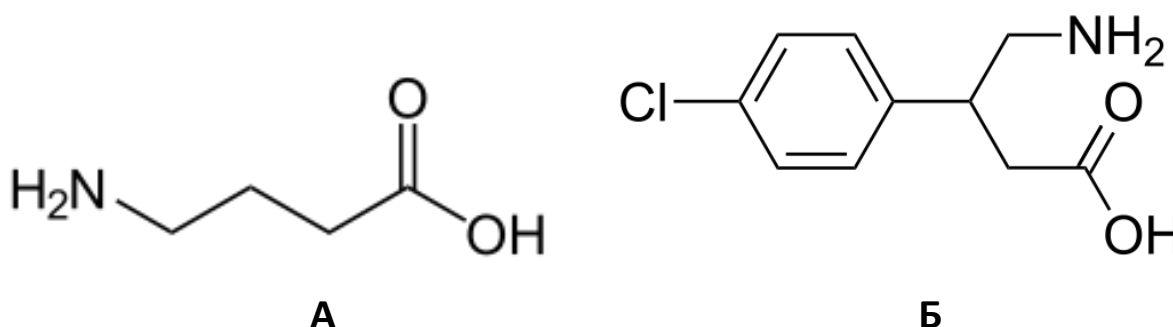


Рис. 9. Структурні формули γ-амінобутирату (**А**) та агоніста рецепторів ГАМК_В баклофену (**Б**).

Встановлено, що етанол, барбітурати та бензодіазепіни полегшують активацію рецепторів ГАМК_А. У тварин агоністи цих рецепторів підвищують інтенсивність перорального споживання етанолу, а антагоністи – знижують, хоча відомі і експерименти з самовведення, згідно результатів яких пряма роль цих речовин на формування винагородних реакцій є неоднозначною. Виявлено, що локальні мікроін'єкції антагоністів рецепторів ГАМК_А в центральне ядро мигдалини знижує інтенсивність самостійного споживання етанолу тваринами. Дослідження з використанням **агоніста ГАМК_В баклофену (рис. 9, Б)** дозволяють припустити, що ці рецептори не залучені до функціонування циклу винагороди, індукованого етанолом.

Показано, що стимуляція бензодіазепінового сайту рецептора до ГАМК викликає винагородні реакції, і лабораторні тварини охоче самостійно вводять собі бензодіазепінові препарати, причому майже у всіх подібних дослідженнях розвивається СРР. Агоністи бензодіазепінів пригнічують СРР, викликане амфетамінами, але не морфіном, також вони знижують інтенсивність самовведення кокаїну.

Ацетилхолін

Як правило, дослідження щодо з'ясування ролі **ацетилхоліну**, чи **2-ацетокси-N,N,N-триметилетанаміну** (рис. 10, А) у формуванні винагородних реакцій включають в себе застосування **холінергічного агоніста** – **нікотину** (рис. 10, Б).

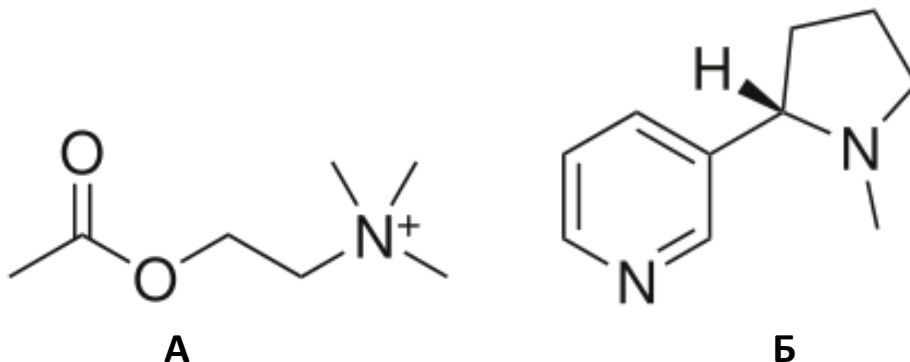


Рис. 10. Агоністи холінергічних рецепторів ацетилхолін (**А**) та нікотин (**Б**).

Дослідження механізмів СРР у відповідь на нікотин показало неоднозначні результати, що свідчить про слабку здатність цієї речовини до індукції циклу винагороди. На користь цього говорить також менша ймовірність самовведення нікотину тваринами у порівнянні з кокаїном або амфетаміном. Нарешті, було виявлено, що прояви абстинентних симптомів від нікотину послаблюються антагоністами опіоїдних рецепторів.

Опіоїди

Встановлено, що всі **агоністи опіоїдних δ- та μ-рецепторів** індукують винагородні реакції, до того ж стимулюють функціонування циклу винагороди інших НТРів, наприклад, психостимуляторів. Так, агоністи **морфін**, **героїн (діацетилморфін)** та **частковий агоніст - бупренорфін** (рис. 11, А, Б та В відповідно) знижують інтенсивність самостійного вживання кокаїну тваринами, що може розглядатися в якості підвищення інтенсивності винагородних реакцій. Також ці опіоїди підсилюють СРР, викликаного кокаїном. Антагоністи опіоїдів впливають на СРР психостимуляторів та послаблюють винагородні реакції, індуковані етанолом.

На відміну від δ- та μ-рецепторів, активація **опіоїдних κ-рецепторів** не веде до формування циклу винагороди. Більше того, у людей вона навпаки призводить до розвитку дисфорії. Відомо, що **агоніст κ-рецепторів, опіоїдний пептид динорфін** активується функціонально за умов хронічного зловживання кокаїном і пригнічує ефект винагороди від такого вживання, скоріше за все, за рахунок інгібування функціонування дофаміну в НА через власні пресинаптичні рецептори.

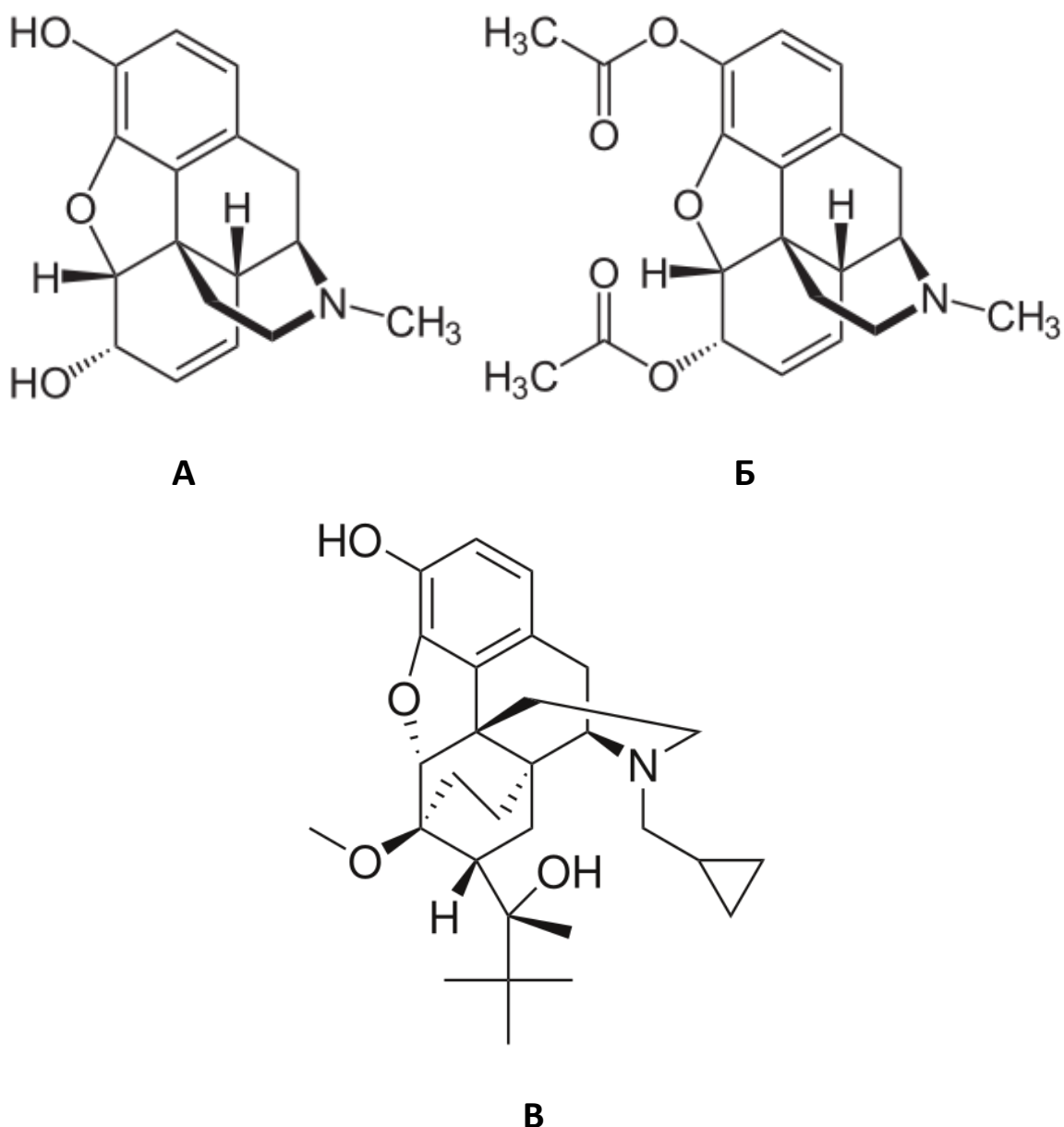


Рис. 11. Структурні формули морфіну (А), героїну (Б) та бупренорфіну (В).

Глюкокортикоїди

Відомо, що стресорні реакції як у тварин, так і у людей можуть «переключити» режим вживання НТРів зі **стохастичного (occasional)** на **періодичний (compulsive)**. Наприклад, вивчаючи інтенсивність рухових реакцій щурів на новизну оточення, що є помірним стресом, можна передбачити величину дози психостимулятора, яку тварини згодом будуть вводити самостійно. У якості прикладу речовин, які опосередковують такі поведінкові реакції, можна відмітити **глюкокортикоїди**. Так, встановлено, що видалення наднирників щуром, які приймали кокаїн або морфін, призводить до зниження зовнішньоклітинних рівнів дофаміну в оболонці НА мозку цих тварин. Даний ефект зникає після введення **кортикостерону (рис. 12)** – головного і найбільш розповсюдженого глюкокортикоїду у організмі ссавців.

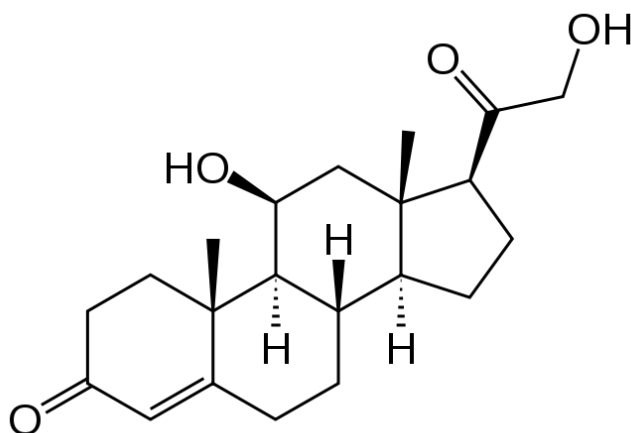


Рис. 12. Структура кортикостерону.

Механізм стимуляції активності дофамінергійних нейронів тегментуму на сьогодні достеменно не вивчено. Наразі висловлюються чотири основні гіпотези щодо:

- **інтенсифікації синтезу дофаміну** кортикостероном через полегшення активації **тирозингідроксилази (КФ 1.14.16.2)**,
- **пригнічення катаболізму цього нейромедіатора** шляхом інгібування **моноамінооксидази (МАО, КФ. 1.4.3.4)**,
- **зниження інтенсивності повторного «захоплення» (reuptake)** дофаміну нервовими закінченнями,
- **збільшення чутливості дофамінових рецепторів** до власного ліганду (дофаміну).

РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НЕЙРОТРОПНИХ РЕЧОВИН

Відомо, що у випадку, коли добровільне споживання нейротропних речовин призводить до прагнення подальших доз, відбувається так зване **посилення або підсилення (reinforcement)** такого прагнення внаслідок бажання знову і знову переживати винагородні реакції. Тобто, розвивається так звана **нейротропна залежність**. Як уже було сказано раніше, головною проблемою нейробіохімії процесів залежності є з'ясування на молекулярному рівні тих механізмів, які лежать в її основі. Отже, по суті, одна з основних задач полягає у розумінні чому саме випадкове, або стохастичне, вживання НТР, яке, принаймні на початкових етапах, контролюється свідомістю, переростає у неконтрольоване періодичне зловживання, навіть за наявності згубних проявів небажаних та руйнівних для здоров'я наслідків.

Встановлено, що лабораторні тварини, які отримували обмежений доступ до кокаїну – впродовж 1 год за експеримент – вживали його помірно і стабільно, у невеликих дозах. В той же час, тварини, яким давали лише 6 год доступу, поступово збільшували дозу спожитого кокаїну. Криві «دوزи-ефекту» у таких тварин дозволяють припустити існування так званої **«точки гедонізму» («hedonic set point»)** – дози препарату, після перевищення якої, замість формування компенсаторної відповіді у зв'язку з розвитком толерантності, виникають постійні спроби підтримати та навіть посилити прояви інтоксикації. Молекулярні механізми такого феномену, що є матеріальним проявом залежності від нейротропних речовин внаслідок індукції циклу винагороди, є достатньо цікавою темою, тому їй і присвячено цей розділ.

Основні фактори внутрішньоклітинної сигналізації залежності

Рецептори, G-білки та цАМФ

Як уже відмічалось, дофамінові рецептори групи D2 та їм подібних, які включають форми D2, D3 та D4, а також опіюїдні μ - та δ -рецептори, та канабіноїдні рецептори відносяться до метаботропних і функціонально пов'язані з інгібіторними **G-білками типів G_i та G_o** (табл. 3). Ці G-білки, після власної активації, призводять до **інгібування аденілатциклази (КФ 4.6.1.1)**, а, отже, і **зниження рівнів вторинного месенджера, цАМФ**. Це, у свою чергу, **деактивує цАМФ-залежні протеїнкінази, наприклад - протеїнікіназу A (КФ 2.7.11.11)**, що знижує рівні фосфорильованих цими ензимами білкових субстратів – інших ферментів, йонних каналів, рецепторів, тощо. Відомо також, що **G_i та G_o здатні індукувати так звані «випрямляючі» калієві канали (inwardly rectifying potassium channels)** в мембрані, які пропускають калій всередину і сприяють встановленню **потенціалу спокою**, тобто, гальмівному ефекту на потенціал

дії. Знижена активність протеїнкінази A веде до **дефосфорилювання натрієвих каналів**, що ще більше підвищує поріг чутливості нейронів до збуджуючих стимулів.

Таблиця 3. Біохімічна дія нейротропних препаратів та компоненти внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які її опосередковують

Препарати	Біохімічна дія	Компоненти сигнального механізму
Опіоїди	Агоністи опіоїдних δ -, μ - та κ -рецепторів	G_i
Кокаїн	Непрямий агоніст дофамінових рецепторів за рахунок пригнічення транспортерів дофаміну	G_i та G_s
Амфетамін	Непрямий агоніст дофамінових рецепторів за рахунок активації вивільнення дофаміну	G_i та G_s
Етанол	Сприяє функціонуванню рецепторів ГАМК _A та інгібує NMDA-залежні глутаматні рецептори	Ліганд-керовані канали
Нікотин	Агоніст нікотинових ацетихолінових рецепторів	Ліганд-керовані канали
Канабіноїди	Агоністи канабіноїдних рецепторів CB1 та CB2	G_i
Фенциклідин	Антагоніст NMDA-залежні глутаматних рецептори	Ліганд-керовані канали
Галюциногени	Часткові агоністи серотонінових рецепторів 5HT _{2A}	G_q
Інгалянти	Невідома	-

На відміну від групи D2, **D1-подібні рецептори до дофаміну**, які поділяються на **D1 та D5**, пов'язані зі **стимуляторними G-білками типу G_s** , активація яких **збільшує рівень цАМФ** в клітині і приводить до залежного від вторинних месенджерів **фосфорилювання субстратів** відповідними кіназами.

Подібні протилежні ефекти дозволяють припустити, що одні типи рецепторів, а саме - **дофамінові D2-подібні, опіоїдні та канабіноїдні** – здатні індукувати цикл винагороди та реакції посилення, а інші, такі як **дофамінові D1**, не мають подібних властивостей. Однак, активація D1-рецепторів також пов'язана з винагородними реакціями, навіть за умови існуючого антагонізму з боку D2.

Такий парадокс поки що неможливо пояснити, але існує декілька гіпотез з цього приводу:

- **одна з них постулює**, що вищеописані два шляхи передачі сигналу із залученням різних типів дофамінових рецепторів функціонують у різних популяціях нейронів.
- **інша стверджує**, що такі протилежні ефекти, опосередковані цАМФ-залежним шляхом, мають різні взаємозалежні прояви у часі. Наприклад, тривале підвищення активності аденілатциклази під впливом D1 може з часом посилювати ефекти, пов'язані з пізнішим тимчасовим зниженням кількості цАМФ, викликаним активацією D2.

Класичним прикладом **інгібітора білків G_i та G_o** є **токсин коклюшу (pertussis toxin)**, в той час як **токсин холери активує G_s** . Локальне уведення цих токсинів у регіон NA призводить до **зниження проявів винагородних реакцій** під впливом кокаїну та героїну, очевидно, завдяки різкому підвищенню рівнів цАМФ, які виступають антагоністами циклу посилення.

Регуляторний фосфопротейн DARPP-32

У дослідженнях, подібних до розглянутих у попередньому підрозділі, локальне введення в NA інгібітора цАМФ-залежної протеїнкінази А підвищувало інтенсивність винагородних реакцій від кокаїну, в той час як ін'єкція активатора цього ферменту давала протилежний ефект. Очевидно, посилення прагнення до вживання цього НТРУ пов'язано зі зниженням рівня певних фосфорильованих продуктів цАМФ-залежних кіназ. У цьому відношенні особливо цікавим є відкритий Полом Грінгардом з колегами так званий **«фосфопротейн, регульований дофаміном та цАМФ» DARPP-32 (dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein)**, який по-іншому називають **регуляторною субодиноцею протеїнфосфатази 1 PPP1R1B (Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 1B)**. Судячи з першої назви, цей білок є однією з **мішеней протеїнкінази А**. Відомо, що **DARPP-32** активно розповсюджується у мозку, з локалізацією його високих рівнів у клітинах **«посмугованої» та мезолімбічної ділянок (striatal and mesolimbic areas)**. Цей білок також присутній у контрольованих дофаміном **ГАМК-ергічних середніх шипастих нейронах прилеглого ядра**, але не у дофамінергічних клітинах тегментуму.

Встановлено, що DARPP-32 бере участь у відповіді клітин на дію різноманітних нейротропних речовин. Так, активна протеїнкіназа А фосфорилує цей білок після стимуляції дофамінових рецепторів D1, а після активації D2 DARPP-32 дефосфорилується специфічними протеїнфосфатазами. Приєднання фосфорного залишку до **Tre-34** перетворює DARPP-32 на **інгібітор протеїнфосфатази PP1 (Protein Phosphatase 1, КФ 3.1.3.16)**. В результаті білковими мішенями дії цього ферменту стають, в основному, йонні канали та транскрипційні фактори, наприклад, **білок, що**

зв'язується з елементом відповіді на цАМФ CREB (Cyclic AMP Response Element-Binding Protein), які внаслідок інактивації фосфатази залишаються фосфорильованими. Інші фосфатази, наприклад, **кальцинейрин (КФ 3.1.3.16)**, здатні дефосфорильовувати Tre-34 у складі DARPP-32, «знімаючи» інгібування з PP1, і, таким чином, нівелюючи ефекти активації протеїнкінази А. Регуляція активності DARPP-32 здійснюється з боку так званого **нейротрофічного фактора мозку BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)** через **шляхи Akt та CDK5/p35**, а також за допомогою **нейронального кальцієвого сенсора 1 (neuronal calcium sensor-1)**, який регулює експресію цього білку у нейронах.

Отже, DARPP-32 можна розглядати у якості своєрідного **молекулярного «перемикача» між активністю цАМФ-залежних протеїнкіназ та відповідних фосфатаз**. Відомо, що нокаутні за геном DARPP-32 миші характеризуються підвищеною моторною активністю після хронічного введення кокаїну, що дозволяє припустити існування компенсаторного негативного зворотнього зв'язку, тобто, пригнічення ефектів хронічного вживання цього НТР за рахунок активації DARPP-32 з боку протеїнкінази А, що у подальшому призводить до інгібування PP1, як вже було описано раніше.

Фактор CART

Іншим цікавим об'єктом досліджень у сфері сигнальної трансдукції, пов'язаної з формуванням наркозалежності, є **транскрипт, регульований кокаїном та амфетаміном CART (Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript)**. Встановлено, що рівень мРНК цього білку сильно підвищується в нейронах НА щурів після гострого введення кокаїну або амфетаміну. CART було виявлено у **багатьох ділянках ЦНС**, включаючи:

- **нюхові цибулини (olfactory bulbs),**
- **кору мозку (cerebral cortex),**
- **таламус,**
- **гіпоталамус,**
- **сітківку ока,**
- **базолатеральну частину мигдалини.**

Цікаво, що якраз нейрони тегментуму не містять цього транскрипту.

Встановлено, що CART бере участь у регуляції низки фізіологічних функцій, таких, наприклад, як:

- **харчова поведінка,**
- **стресорні реакції,**
- **обробка сенсорної інформації,**
- **формування реакцій посилення та винагороди під впливом НТР.**

Повний пептид CART або його коротші варіанти присутні також **в закінченнях ГАМК-вмісних аксонів**, що вказує на його можливу роль у якості **нейромодулятора**. Встановлено, що локальна ін'єкція антисироватки до CART у шлуночки мозку пригнічує індуковану кокаїном інтенсифікацію рухової активності.

Молекулярні основи адаптації, абстиненції та сенситизації

Роль нейромедіаторів у адаптаційних реакціях

Відомо, що хронічне введення майже будь-якої нейротропної речовини, здатної індукувати цикл винагороди, призводить до запуску реакцій адаптації в VTA та NA. Так, у процесі розвитку ранньої абстиненції від психостимуляторів, опіоїдів або етанолу, як конститутивне, так і індуковане НТРами вивільнення дофаміну в NA послаблюється, що проявляється в розвитку толерантності та появі дисфорії, пов'язаної з гострим абстинентним синдромом. Причому, після етапу гострої абстиненції завжди йде короткий період, під час якого наркомани не мають прагнення ні до пошуку, ні до вживання нейротропних препаратів, тобто, входять у так званий **стан опору наркозалежності (reinforcement opposing state)**. У тварин на цьому етапі відбувається підвищення порогу чутливості мозку до електричної самостимуляції.

Однак, пізніше вивільнення дофаміну в NA нормалізується до базального рівня, а після дії НТР навіть підвищується. Якщо у цей період провести локальні ін'єкції морфіну в VTA або амфетаміну – в NA, пошукова поведінка і прагнення до вживання цих нейротропних речовин посилюються, але виключно лише у тварин, які до того регулярно приймали НТР. Такі ін'єкції також підвищують ймовірність формування павлівських рефлексів під впливом зовнішніх стимулів, асоційованих з попереднім вживанням препарату.

Підвищення інтенсивності вивільнення дофаміну за цих умов проявляється у зростанні рухової активності та індукції реакцій винагороди і пов'язаних з ними процесів сенситизації. Саме ці події, як вважається, виступають серед основних причин продовження вживання НТР після абстиненції. Механізм, за яким відбувається посилене вивільнення дофаміну в цих умовах, поки що достеменно невідомий, оскільки його вивчення наразі дає суперечливі результати. Так, за результатами низки досліджень спостерігається підвищена чутливість до дофаміну ауторецепторів D2 в VTA, яка, очевидно, викликана їх хронічною надлишковою стимуляцією. До того ж, така чутливість веде до зниження рівнів білків G_i and G_o в дофамінергічних нейронах. Таким чином, результатом таких подій є збільшення імпульсації цих нейронів. У інших експериментах описується зменшення експресії транспортерів дофаміну в нервових клітинах NA під час абстиненції. Результати ще одних досліджень свідчать, що в нейронах VTA збільшується активність

тирозингідроксилази, а, отже, зростає і інтенсивність синтезу дофаміну, що, природньо, призводить до посилення його вивільнення.

Встановлено, що агоністи D2 у тварин у стані сенситизації індукують прояви повторної пошукової поведінки по відношенню до НТРу, а от агоністи рецепторів D1 такого ефекту не мають. Більше того, результати певних досліджень показують, що агоністи D1 пригнічують прагнення до вживання кокаїну. Але наразі залишається невідомим, чому ці речовини в інших умовах експерименту сприяють посиленню споживання цієї нейротропної речовини.

У реакціях адаптації до дії НТР, тобто, у посиленні вивільнення дофаміну і сенситизації дофамінергійних нейронів у VTA беруть участь інші нейромедіатори, такі як глутамат та AMPA. У дослідженнях було показано посилену реакцію відповіді цих нейронів на стимуляцію глутаматних AMPA-залежних рецепторів, очевидно, внаслідок збільшеної експресії специфічних субодиниць цих рецепторів в нейронах VTA. У трансгенних мишах з надлишковою експресією субодиниць рецепторів AMPA в VTA реєструвалися прояви сенситизації до посилюючих і винагородних ефектів морфіну. З іншого боку, результати певних дослідів показують, навпаки, зниження активності нейронів VTA за ті ж періоди часу, що може свідчити про те, що природа явища сенситизації та посиленого вивільнення дофаміну складно пояснити лише за рахунок адаптаційних реакцій у цих нейронах до хронічного вживання нейротропних речовин.

Адаптація на рівні G-білків та цАМФ

Відомо, що хронічне введення певних нейротропних речовин, таких як психостимулятори, морфін та етанол, викликає підвищення функціональної чутливості дофамінових рецепторів D1 нейронів NA, яке пов'язане, скоріше, не зі змінами структури або активності самих рецепторів, а зі зниженням кількостей білків G_i and G_o , а, отже, і зростанням активності як аденілатциклази, так і цАМФ-залежних протеїнкіназ. Після локального уведення в NA холерного токсину також спостерігається надлишкова активація аденілатциклазної системи месенджерів, яка підвищує інтенсивність локомоторних реакцій на психостимулятори, тобто, призводить до так званої **поведінкової сенситизації (behavioral sensitization)**.

Взагалі, посилення активності цАМФ-залежних процесів у нейронах, викликане хронічним вживанням нейротропних речовин, можна розглядати у якості компенсаторної адаптивної реакції на пригнічення аденілатциклазної системи під дією НТР. Така адаптація, очевидно, залучена до розвитку толерантності, симптомів абстиненції, та сенситизації. Це підтверджується результатами досліджень, згідно яких психостимулятори, опіоїди та інші нейротропні речовини характеризуються перехресною сенситизацією, тобто, дія одного препарату індукує процеси сенситизації по відношенню і до інших речовин певних груп.

Сенситизація на рівні CREB та генів «ранньої відповіді»

Вже давно відомо, що дія нейротропних речовин впливає на експресію геному. Очевидно, що, не в останню чергу, за рахунок таких ефектів реалізуються як коротко-, так і довготривалі адаптаційні процеси в мозку. Дослідження короткотривалих змін фокусуються на ролі **двох родин транскрипційних факторів**:

- **Фактора зв'язування з елементом відповіді на цАМФ CREB (cAMP Response Element-Binding Protein),**
- **Продуктів так званих генів «ранньої відповіді» IEG (Immediate Early Genes), яка включає в себе протоонкогени *c-fos*, *c-jun* та інші.**

Відомо, що білок CREB, після фосфорилування цАМФ- або кальцій-залежними протеїнкіназами, зв'язується зі специфічними ділянками геному, а саме **цАМФ-залежними елементами відповіді CRE (cAMP Response Elements)**, тим самим регулюючи транскрипцію певних генів. У свою чергу, **продукти *c-fos*, *c-jun*** та інших видів **IEG** приєднуються до інших специфічних ділянок геному – сайтах спорідненості до **активаторного білку AP1 (Activating Protein 1)**.

Встановлено, що посилена індукція аденілатциклазного шляху сигнальної трансдукції, у кінцевому рахунку, призводить до надлишкової активації CREB. Беручи до уваги, що опіоїди, кокаїн, етанол та інші НТР, скоріше, інгібують цАМФ-залежний шлях у нейронах, у цьому випадку надлишкова експресія та активація CREB може розглядатися у якості компенсаторної відповіді, направленої на підтримання гомеостазу. Така надлишкова експресія та активація, що спостерігається у гальмівних ГАМК-ергічних середніх шипастих нейронах NA за дії певних нейротропних речовин, як зараз відомо, призводить до зростання інтенсивності інгібіторних імпульсів зворотнього зв'язку на дофамінергічних закінченнях, які дають свої проєкції з цієї зони у VTA.

Припускається також, що надлишкова експресія CREB в NA та VTA, скоріше за все, є причиною дисфорії, яка спостерігається на ранніх етапах опіоїдної абстиненції, а надлишкова експресія цього фактора в нейронах «**блакитної плями**» (**locus ceruleus**) та **центральної сірої речовини середнього мозку (periaqueductal gray matter)** є причиною симптомів фізичної залежності та абстиненції. Виявлено, що посилення активності цАМФ та CREB триває лише декілька днів після початку абстиненції, тому не може розглядатися у якості механізму розвитку довготривалих ефектів абстиненції і прагнення до вживання НТР.

Посилена експресія *c-fos*, індукована опіоїдами та психостимуляторами, виявляється через декілька годин після введення нейротропної речовини, але ефект триває приблизно стільки ж завдяки нестабільності як білкового продукту, так і відповідної мРНК. Ідентифіковано цілу низку членів білкової родини, спорідненої з продуктами *c-fos*, які мають групову назву **гострих споріднених до fos антигенів AFRA**

(Acute Fos-Related Antigens). Синтез цих білків індукується довше, але підтримується не більше 12 годин.

Інші члени цієї родини, **ізоформи Δ FosB**, що відносяться до так званих **хронічних CFRA (Chronic Fos-Related Antigens)**, відносно слабо індукуються під впливом НТР, але є стабільнішими, що призводить навіть до їх акумуляції у процесі періодичного вживання нейротропних препаратів. Таке накопичення Δ FosB може бути основою довготривалої сенситизації по відношенню до низки НТРів. Встановлено що селективна індукція експресії цього фактора в нейронах НА мишей призводить до значного підвищення чутливості тварин до індукції рухових реакцій та винагородних проявів під впливом кокаїну або морфіну. Більше того, у мишей, нокаутних за геном Δ FosB блокується сенситизація до періодичного введення кокаїну. Припускається, що Δ FosB може брати участь у розвитку сенситизації шляхом індукції експресії певних субодиниць АМРА-залежного глутаматного рецептора, що призводить до адаптаційних змін у мозку у відповідь на дію НТР.

Встановлено, що Δ FosB зазнає протеолізу *in vivo*, завдяки якому його внутрішньоклітинна концентрація повертається до норми через 1-2 місяці після початку вживання нейротропних препаратів. Таким чином, цей білок не є фактором довготривалої сенситизації, яка може спостерігатись місяцями, роками, або навіть упродовж всього життя. Однак, не виключеною є можливість індукції фактором Δ FosB перманентних і незворотніх змін функціонування мозку.

Іншим цікавим транскрипційним фактором, що функціонально пов'язаний з Δ FosB та біосинтез якого індукується в дофамінергічних нейронах НА у відповідь на дію кокаїну, є **NF-kB (Nuclear Factor kB)**, причому його індукція була відмічена у трансгенних нейронах з надлишковою експресією Δ FosB після гострого введення препарату, та у клітинах «дикого» типу після його хронічної адміністрації. Ці дані свідчать, що ген NF-kB може бути мішенню для Δ FosB, а залежні від нього шляхи сигнальної трансдукції відіграють значну роль у формуванні довготривалої адаптації нейронів в НА до кокаїну.

Структурно-анатомічна та функціональна адаптація нейронів

Було встановлено, що періодичне вживання опіоїдів зменшує розмір і діаметр дендритів та загальний розмір тіла **дофамінергічних нейронів VTA**. З іншого боку, періодична адміністрація кокаїну або амфетаміну індукує збільшення числа «гілок» дендритів та «шипів» у контрольованих дофаміном **середніх шипастих нейронах НА та пірамідальних клітинах mPFC**. Ці структурні зміни, які зберігаються, як мінімум, упродовж місяця, можуть виступати матеріальним проявом довготривалої сенситизації, яка корелює з поведінковими реакціями на певні НТР. Виявлено, що хронічне введення опіоїдів інгібує нейрогенез гіпокампу дорослих щурів. Періодична ж адміністрація морфіну або кокаїну спричиняє зниження вмісту в нейронах VTA білків нейрофіламентів.

Показано, що до подібних змін структури нейронів у ході нейрогенезу можуть бути залучені певні нейротрофічні фактори. Так, хронічне споживання кокаїну або опіоїдів змінює відповідь нейронів на вже згаданий **нейротрофічний фактор мозку BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)**, **нейротрофічний фактор глії GDNF (Glial-Derived Neurotrophic Factor)**, та інші білки з цієї групи. У свою чергу, хронічне споживання кокаїну підвищує рівні активної **циклін-залежної кінази CDK5 (Cyclin-Dependent Kinase 5, КФ 2.7.11.22)** в нейронах НА, а локальне пригнічення цього ферменту попереджає індуковане кокаїном збільшення щільності дендритних «шипів» цих клітин. Встановлено також, що активоване кокаїном збільшення активності CDK5 опосередковується через дію вищезгаданого фактора Δ FosB, причому такі структурні зміни підтримуються навіть після повного припинення сигналу, залежного від цього фактора.

Особливості дії нейротропних препаратів на дрософіл

Роль змін генетичної експресії у поведінкових реакціях на дію нейротропних речовин вивчається також і на плодових мушках роду *Drosophila* з цікавими результатами. Так, було виявлено, що поведінка плодових мушок піддається дозозалежним змінам під впливом кокаїну:

- **низькі дози підвищують інтенсивність спарювання, але знижують рухову активність,**
- **середні дози збільшують швидкість загальних локомоторних реакцій, особливо обертання тіла,**
- **високі дози індукують тремор і параліч.**

Періодичне уведення кокаїну дрософілам викликає сенситизацію до рухової та стереотипної відповідей, яка, подібно до виявленої у гризунів, є залежною від активності транспортерів моноамінів та дофамінових рецепторів типу D1.

Встановлено, що гени дрософіл, залучені до регуляції циркадних ритмів, відіграють певну роль і у розвитку сенситизації до кокаїну. Так, у нокаутних за **періодичними, часовими, циклічними чи подвійночасовими (period, clock, cycle, doubletime genes)** генами плодової мушки індукується звичайна відповідь на цей НТР, але не відбувається сенситизації до його дії. Більше того, у таких комах не відбувається активації **тирозиндекарбоксилази (КФ 4.1.1.25)**, яка є одним з найбільш розповсюджених ефектів вживання кокаїну.

G-білки та рецепторні тирозинові кінази і толерантність до опіоїдів

Толерантність, а саме – зниження ефекту нейротропної речовини після періодичного і регулярного вживання – як уже відмічалось (див. **розд. 1**), має декілька типів, і розвивається по-різному в залежності від виду та особливостей введення НТР. Наприклад, у випадку опіоїдів, клітинна (фармакодинамічна) толерантність тісно пов'язана з десенситизацією відповідних метаботропних рецепторів. Такий ефект може розвиватися завдяки:

- **зниженню числа відповідних рецепторів, пов'язаному з пригніченням їх біосинтезу,**
- **інгібуванню процесів їх дозрівання або екстерналізації,**
- **підвищенню швидкості їх інтерналізації – тобто, транслокації з поверхні плазматичної мембрани всередину клітини.**

Така інтерналізація, як відомо, може індукуватися за рахунок підвищення активності **рецепторних тирозинових протеїнкіназ RTK (Receptor Tyrosine Kinases)**. Ці ензими фосфорилують активні (зв'язані з агоністами) відповідні рецептори, що і призводить до інтерналізації останніх.

Ще одним фактором розвитку толерантності до опіоїдів **вважається інгібування активності α -субодиниць білків G_i** , необхідних для функціонального зв'язку G-білків з опіоїдними метаботропними рецепторами. Певну роль у індукції такої толерантності можуть відігравати спричинені опіоїдами **структурно-функціональні зміни йонних каналів**. Наприклад, показано, що вже згадані вище **«випрямляючі» калієві канали** активуються гострим уведенням опіоїдів, а кальцієві канали у такому випадку, навпаки, інгібуються. Нарешті, окрім усіх відомих опіоїдних ефектів, як то пригнічення активності G-білків, інгібування продукції цАМФ, активації калієвих та інгібування кальцієвих каналів у плазматичній мембрані, ці нейротропні речовини у певних типах клітин можуть, навпаки, активувати аденілатциклазу через індукцію функціонування стимуляторних G-білків. Відомо, що такий «збуджуючий» ефект підсилюється після хронічного вживання опіоїдів, що, очевидно, послаблює пригнічуючі ефекти, і, таким чином, сприяє розвитку толерантності.

Нейрофізіологічні аспекти абстиненції

Абстинентні симптоми, пов'язані з припиненням вживання нейротропних речовин, як правило, проявляються у вигляді неприємних фізичних, та, особливо, психологічних відчуттів – дисфорії, тривожності, роздратованості, тощо. На сьогодні існують суперечливі думки щодо критичності розвитку цих симптомів для індукції відрази до певних нейротропних речовин та асоційованих з таким **негативним посиленням (negative reinforcement)** змін поведінки.

Фізичні (соматичні) прояви абстиненції – тремор, потовиділення, зміни функціональності автономної ЦНС, тощо – сильно відрізняються в залежності від виду та дози нейротропного препарату, що є відображенням впливу нейротропних речовин на різні анатомічні структури. Такі симптоми, як вважається, відіграють невелику або навіть незначну роль у розвитку мотивації до вживання НТР. Але, так само, як і значимі для мотивації адаптивні біохімічні зміни анатомічних елементів циклу винагороди під впливом хронічного споживання нейротропних речовин, фізичні симптоми абстиненції теж є реакціями адаптації. Наприклад, зміни активності цАМФ-залежної месенджерної системи у нейронах **«блакитної плями» (locus ceruleus)**, викликані хронічним уведенням опіоїдів, призводить до збільшення активності цих клітин під час опіоїдної абстиненції. У цьому відношенні варто відмітити, що ступінь участі такої надлишкової активності «блакитної плями» у формуванні соматичних абстинентних симптомів залишається під питанням.

Адаптивні зміни у нейронах сірої матерії навколо **центральної сірої речовини середнього мозку (midbrain periaqueductal gray matter)**, очевидно, є ще однією з причин розвитку соматичних симптомів абстиненції, викликаних опіоїдами. Крім цього, сюди можна віднести **систему передачі сигналу «гіпоталамус-гіпофіз-наднирники»**, надмірна активація якої спостерігається у процесі хронічного введення певних НТР. Так, відомо, що зовнішньоклітинна концентрація **кортикотропін-рилізинг-фактора CRF (Corticotropin Releasing Factor)** підвищується у лімбічних структурах мозку у процесі абстиненції, викликаній кокаїном, етанолом та Δ^9 -тетрагідроканабінолом. До того ж, ін'єкція антагоніста CRF у шлуночки мозку щурів, залежних від уведення кокаїну, нікотину та етанолу, попереджає формування поведінкових реакцій і симптомів абстиненції. Подібний ефект було отримано також після ін'єкції CRF у центральне ядро мигдалини тварин у стані етанольної або ж опіоїдної абстиненції.

Цікавим є той факт, що після місяців абстинентного синдрому, викликаного етанолом, у дослідних гризунів знижується активність як синтезу, так і вивільнення CRF, а процеси активації рецепторів цього фактора, навпаки, інтенсифікуються. Такий приклад пластичної адаптаційної реакції, наявної також і у інших нейромодуляторних системах, може свідчити про прояви так **званого алостазу (allostasis)** - кардинальних змін регуляції гомеостазу, які з часом стають перманентними. Іншими словами, встановлюються нові стандартні фізіологічні точки за межами норми реакції, що призводить до її розширення. Значну роль у проявах такого феномену відіграють кортикостероїди, як вже було відмічено вище.

Генетичні передумови залежності від нейротропних речовин

Епідеміологічні дослідження, включаючи проведені за участю близьких членів родин, близнюків та усиновлених, показують, що від 40 до 60% ризику розвитку залежності від НТРів, незалежно від їх виду, обумовлюється генетично. Причому для

кожного виду нейротропних речовин існує своя група такого ризику у загальній ймовірності формування такої залежності.

Варто відмітити, що у певних випадках різні форми суб'єктивної відповіді на дію НТР залежать від індивідуальності сукупності ізоферментів метаболізму цих речовин, або ж варіабельності їх транспортерів та/або рецепторів. На відміну від спадкових хвороб, індукція патогенезу яких у переважній більшості випадків пояснюється мутацією єдиного гену, ймовірність розвитку залежності від НТР, схоже, майже завжди має полігенетичне «коріння». В цілому, якщо моногенетичні розлади, наприклад, хвороба Хантінгтона, є відносно рідкісними, полігенетичні, куди відносяться гіпертонія, шизофренія, а також наркозалежність, на жаль, зустрічаються достатньо часто.

У полігенетичних спадкових випадках, в тому числі, і відносно зловживання нейротропними препаратами, симптоми хвороби проявляються лише тоді, коли кожен член групи генів знаходиться у певному алельному стані, тобто, присутня неповторна алельна комбінація. До того ж, на цю комбінацію певним чином впливають і фактори зовнішнього середовища - від пошкоджуючих або інфекційних агентів до змін у соціально-психологічних параметрах. Тобто, розповсюдження певного фенотипу у популяції відбувається кількісно, а не дихотомічно, а психологічні ефекти та ефекти оточення, викликані дією НТР, реалізуються у достатньо широкому діапазоні меж проявів.

Для ідентифікації та локалізації різних генів, що відповідають за потенційну наркозалежність чи навіть наркоманію, проводяться дослідження на тваринах із врахуванням **кількісної властивості локусів QTL (quantitative trait loci)**. QTL можна розглядати як хромосомний регіон, який визначається **генетичним картуванням (genetic mapping)** і є відповідальним за різницю між певними варіантами фенотипових ознак. Кожна QTL, таким чином, характеризує лише невелику частину загальної ймовірності, але інтегральний ефект присутності декількох з них значно впливає на розвиток специфічної фенотипової ознаки, наприклад, схильності до зловживання нейротропними препаратами чи певних особливостей відповіді на дію НТР. Таким чином, присутність тієї чи іншої QTL, в цілому, модулює загальну ймовірність розвитку певного фенотипу.

Методи генетичного картування включають у себе експерименти на гризунах декількох «чистих» ліній, в якій тварини одної статі розглядаються у якості гомозиготних близнюків. Зхрещування двох таких ліній дає перше покоління, гетерозиготне з усіма генами, за якими відрізнялися батьки. У свою чергу, зхрещування між собою представників першого покоління для отримання другого, або ж зворотнє зхрещування з однією з батьківських ліній, призводить до появи покоління, яке характеризується певним ступенем генетичної сегрегації. Далі відбувається перевірка тварин, і отримані дані щодо присутності певних QTL за фенотиповими проявами (наприклад, схильності до зловживання нейротропними речовинами) порівнюються зі специфічними маркерними алелями. Якщо частота появи певного маркерного алеля статистично корелює з частотою прояву певної QTL

у популяції лабораторних тварин, це дозволяє стверджувати, що за прояв тієї чи іншої фенотипової ознаки відповідає ген або група генів, безпосередньо наближених до маркерного. Присутність QTL та загальна ймовірність існування певного гену у конкретному регіоні геному часто розглядаються разом як комплексний параметр – **«логарифм ймовірності поєднання» LOD («logarithm of the odds of linkage»)**, або просто **параметр LOD («LOD score»)**. Таким чином, враховуючи цей параметр, можна здійснити картування гену, але не його ідентифікацію.

Станом на кінець 90-их років минулого століття встановлено вже більше 50 хромосомних QTL, пов'язаних з особливостями відповіді організму на етанол, морфін, кокаїн, амфетамін, а також оксид азоту. Причому, форми відповіді включають у себе також і важкі та середні за важкістю судоми від етанольної та барбітуратної абстиненції, викликану етанолом реакцію відрази до смаку, поведінкову схильність до вживання алкоголю, розвиток судом від кокаїну та схильність до вживання морфіну. Так, зхрещування лінії мишей-алкоголіків з лінією мишей з відразою до етанолу дозволило ідентифікувати гомозиготні маркерні алелі у алкоголічних батьків. Відповідно, ці алелі були відсутні у лінії, яка проявляла відразливі реакції на алкоголь. QTL, яка відповідає цим алелям, було картовано на хромосомах 1, 2, 4 та 9. На останній з них було встановлено два кандидати на гени алкогольної залежності – **Drd2**, який кодує дофаміновий рецептор D2, та **Htr1B**, відповідальний за синтез серотонінового рецептора 5HT1B. QTL щодо схильності до споживання морфіну були виявлені на хромосомах 6 та 10, у складі другої з них ідентифіковано ген-кандидат, **Oprm**, який кодує μ -рецептор до опіоїдів.

Особливості генетичного впливу на формування відповіді на НТР також можна досліджувати, використовуючи мутантних або трансгенних мишей зі штучно індукованою недостатньою або надлишковою експресією певного гену. Наприклад, нокаутні за геном рецептора 5HT1B гризуни споживають вдвічі більше етанолу, ніж «дикий» тип тварин, а також є надзвичайно чутливими до дії кокаїну. В той же час тварини, дефіцитні за експресією дофамінового рецептора D4, характеризуються підвищеною чутливістю до метамфетаміну, кокаїну та етанолу.

Варто відмітити, що роздільна здатність генетичних карт на основі QTL є відносно невеликою і у найбільш типовому випадку складає від 10 до 30 сантиморганів, тому постійно розробляються різноманітні методи її підвищення. Наприклад, приведення роздільної здатності до 1-2 сантиморганів дозволить позиційне клонування та ідентифікацію продуктів певних генів. Вдосконалюються також і статистичні методи, які потрібні для точного визначення ролі тих чи інших QTL у прояві певних фенотипових ознак. Застосування методів **плашок або ДНК-чипів (microarrays, DNA chips)** дозволяє використовувати тисячі кДНК, синтезованих зворотньою транскрипцією з РНК-транскриптів, для гібридизаційного скринінгу мРНК в клітинах тварин, підданих дії нейротропних препаратів. Нарешті, результати досліджень **«Проекту геному людини» («Human Genome Project»)** також дають свій внесок у з'ясування участі генів у формуванні залежності від нейротропних речовин, а також у

розробку адекватних терапевтичних підходів до з'ясування її особливостей формування та механізмів перебігу.

РОЗДІЛ 4. ЗАГАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСНОВНИХ КЛАСІВ НЕЙРОТРОПНИХ РЕЧОВИН

Класифікація нейротропних препаратів

В залежності від фізіологічного впливу на організм нейротропні речовини та препарати можна поділити на декілька типів, деякі з яких додатково поділяються на класи та підкласи похідних. Класи, як правило, визначаються за властивостями основної речовини:

- **Стимулятори/антидепресанти.**
 - Амфетаміни.
 - Аноректики - інгібітори апетиту.
 - Екгоніни – кокаїн та його похідні.
 - Піридинові алкалоїди - нікотин та його похідні.
- **Депресанти – анксиолітики, гіпнотики, седативні препарати.**
 - Барбітурати.
 - Бензодіазепіни.
 - Опіати або природні опіоїди.
 - Синтетичні опіоїди.
 - Етанол.
- **Анаболічні стероїди, або анаболіки**
- **Галюциногени.**
 - Канабіноїди – біоактивні речовини з марихуани
 - ЛСД та інші синтетичні галюциногени («Екстазі», фенциклідин)
 - Біологічно активні речовини інших рослин та грибів.
- **Інгалянти.**

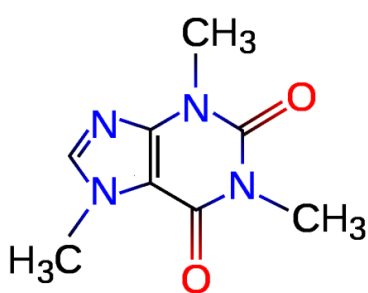
Така класифікація є досить умовною, оскільки певні нейротропні речовини можна віднести одночасно до декількох класів за рахунок їх комплексного фізіологічного впливу.

Загальна характеристика окремих типів нейротропних речовин

Стимулятори або антидепресанти

Згідно до назви, дані речовини здатні певним чином стимулювати організм людини, що призводить до підвищення фізичної або психоемоційної активності. Таке підвищення, як правило, забезпечується за рахунок власних резервів організму і супроводжується напруженням сил та посиленою інтенсивністю функціонування органів та систем. Тому, за умови помірного використання, стимулятори допомагають ефективніше виконувати фізичні вправи та розумові завдання. Однак у випадку регулярного та надмірного використання можливим є виснаження систем організму, у першу чергу – нервової та м'язевої, що може навіть призвести до колапсу.

Одним з найбільш і найдовше відомих людству стимуляторів є **кофеїн або N1,3,7-триметилксантин (рис 13, А)**. Цю речовину отримують з зерен кавового дерева (рис. 13, Б та В), вона відноситься до слабких стимуляторів. Кофеїн не належить до заборонених речовин і входить у цілу низку вільно доступних харчових продуктів – міститься у каві (розчинній та заварній), чаї, певних видах солодкої газованої води, тощо. У випадку помірного використання кофеїн не викликає симптомів залежності або абстиненції. З іншого боку, показано, що надмірне вживання кофеїну може призвести до наслідків, схожих на виявлені після вживання слабких доз кокаїну та його аналогів. Таким чином, навіть така слабка нейротропна речовина, як кофеїн, має певний потенціал зловживання.



А



Б



В

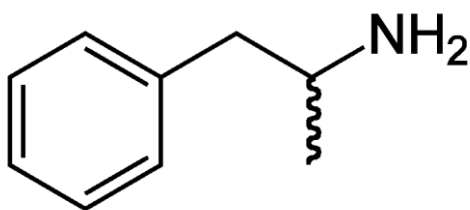
Рис. 13. Структурна формула кофеїну або N1,3,7-триметилксантину (**А**), фото його натурального джерела - зерен кави (**Б**), а також листків та квіток кавового дерева роду арабіка (*Coffea arabica* L.) (**В**).

Використання стимуляторів, особливо направлених на активізацію діяльності ЦНС, давно вважається одним з шляхів поліпшення самопочуття. Такий ефект можна пояснити збільшенням рівня фізичної енергії, що майже завжди тягне за собою покращення психологічного стану. У такому піднесенні життєві проблеми здаються менш значимими, емоційні хвилювання втрачають свою гостроту. Саме таким ефектом і можна пояснити популярність стимуляторів. Однак стимулятори достатньо швидко можуть викликати залежність, яку, до речі, дуже важко нейтралізувати, оскільки у випадку абстиненції після зловживання, всі проблеми і негаразди, навіть якщо насправді не піддаються вирішенню, після абстиненції здаються ще тяжчими і безнадійнішими, ніж за нормальних умов.

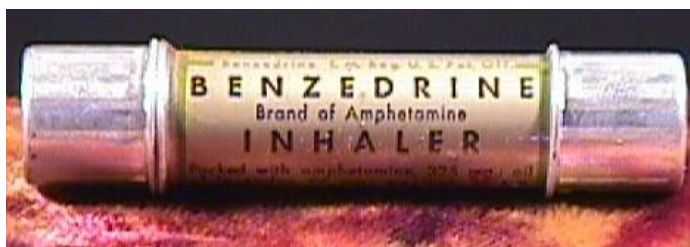
Серед стимуляторів, окрім кофеїну, найбільш типовими представниками є **модафініл, пемолін, йохімбе**. Нижче наведено загальну характеристику основних класів стимуляторів.

Амфетаміни. Власне **амфетамін** - виключно фармацевтичний продукт, тобто ця речовина не має природніх джерел виділення. Найпершим представником родини амфетамінів став **бензедрин**, який являє собою **сульфатовану форму амфетаміну** (рис. 14, А). Бензедрин був вперше синтезований у США у 30-их роках минулого століття, в часи Великої депресії. Тоді цей препарат використовувався у якості інгалятора для поліпшення стану хворих на нежить та боротьбою із закладенням носу.

Додатковими ефектами такого застосування були поліпшення фізичного стану, почуття «вливання» енергії у м'язи, ейфорія, психологічне піднесення, поліпшення настрою. Це призвело до того, що вживання ліків, які містили бензедрин, відбувалося не за медичним призначенням, а як засіб для релаксації. Саме тоді за такими препаратами закріпилась низка неофіційних назв - **картвіл, еуфодін, халоуош**.



А



Б

Рис. 14. Структурна формула амфетаміну (**А**) та форма випуску сульфоамфетаміну (бензедрину) у 30-их роках минулого століття у якості інгалятора для хворих на нежить (**Б**).

Пізніше амфетаміни були офіційно визнані у якості ліків для **боротьби з депресивними станами (так звані антидепресанти)**. Найбільш явний ефект досягався у лікуванні тимчасових, викликаних ситуаційними проблемами депресивних нападів та у полегшенні сприйняття нетривалих стресів, оскільки ефект піднесення після прийому спостерігався недовго (лише упродовж декількох годин). Якщо ж депресія була хронічною, стан хворого лише погіршувався, оскільки після припинення дії препарату, настрій набував ще більш депресивного напрямку.

Наприкінці 30-их років у США почався випуск **таблеток бензедрину для орального застосування (неофіційно вони називалися «Бенні»)**. Застосування як інгаляторів, так і таблеток призводило до розвитку безсоння, що пізніше було використано у боротьбі з нарколепсією – хворобою, яка характеризується нападами раптової сонливості декілька разів на день. Бензедрин також використовувався для лікування хворих на синдром Паркінсона, епілепсію та алкоголізм, а також полегшення самопочуття за умов розвитку так званого **синдрому гіперактивності та дефіциту уваги (СГДУ)**. СГДУ починається у дитячому віці та характеризується частковим аутизмом (сильним обмеженням комунікації з навколишнім світом) та одночасною фізичною гіперактивністю. Незважаючи на те, що лікування гіперактивності амфетамінами начебто здається нелогічним, низькі дози даних препаратів призводили до поліпшення стану хворих з СГДУ, хоча іноді спостерігався і прямо протилежний ефект.

Упродовж Другої Світової війни амфетаміни у таблетках використовувалися деякими військовими підрозділами союзників у якості стимуляторів для солдат у формі препаратів:

- **бензедрину (сульфоамфетаміну),**
- **декседрину (декстроамфетаміну),**
- **метедрину (метамфетаміну).**

Однак таке використання було обмеженим, оскільки під час фізичних навантажень призводило до значної тахікардії та значного підвищення температури тіла. Також відомо, що, завдяки вільному розповсюдженню, амфетаміни вживалися Президентом США Джоном Фіцджеральдом Кеннеді та Прем'єр-міністром Великої Британії Уїнстоном Черчілем.

У галузі спорту після відкриття амфетамінів було встановлено багато нових спортивних рекордів, однак прямих доказів вживання цих препаратів спортсменами отримати не вдалося через недосконалість тодішніх методів допінг-контролю. Однак добре відомо, що у середині минулого століття амфетаміни входили у раціон спортивних коней для поліпшення результатів перегонів.

На початку 50-их років минулого століття проблема зловживання амфетамінами набула особливої гостроти у Японії та Швеції, де ці речовини регулярно використовувалися ще під час Другої Світової війни з метою підвищення продуктивності праці на військових заводах, та у США, де амфетаміни вживалися водіями-дальнобійниками та зірками Голівуду. Останні дуже часто використовували **суміш амфетамінів та барбітуратів (депресантів) – так звані «блискавка та струс»**.

Інгалятор, який містив амфетамін, у ті часи можна було купити без рецепту у будь-якій аптеці США за ціною менше одного долара, хоча за ефектом він був еквівалентним вживанню 25 таблеток препарату. Деякі з виробників інгаляторів намагалися зменшити масштаби зловживання, підмішуючи у препарати певну кількість сторонніх речовин, але це не дало потрібного ефекту, оскільки завжди знаходилися шляхи позбавлення від даного ускладнення.

На початку 60-их років у США та країнах Європи препарати з амфетаміном почали поступово переводити на рецептурний режим. Приблизно з цього ж часу амфетаміни пристосували до **ін'єкційного вживання (так званого «спідінгу»)**, яке набуло поширення завдяки руху хіппі. Напочатку 70-их років минулого століття почалося поступове обмеження продажу амфетамінів та зменшення застосування ліків на основі бензедрину та інших амфетамінових препаратів.

Основним ефектом стимуляторів класу амфетамінів є активація ЦНС, яка, як було доведено на початку 90-их років минулого сторіччя, за умови періодичності вживання викликає суто негативні наслідки, а саме – пошкодження нейронів та психічні розлади. У Швеції було заборонено продаж амфетамінів через відомі випадки ниркової недостатності та пошкодження печінки (токсичних гепатитів) у людей, які зловживали амфетаміновими препаратами. Ще одним важливим ефектом амфетамінів є стимуляція активності кровоносної системи, тобто, прискорення роботи серця та підвищення артеріального тиску завдяки індукції вивільнення додаткових кількостей норадреналіну, що, у випадку прийняття занадто великих доз, може мати фатальні наслідки. Відомо також, що амфетаміни у невеликих дозах здатні до стимуляції розширення трахей та бронхів, а, отже, полегшення дихання. Однак, якщо збільшити дозування цих стимуляторів, вони можуть викликати раптові спазми стінок повітряних шляхів та судоми скелетних м'язів, що призводить до неконтрольованого крику та рухів кінцівками. Також амфетаміни можуть бути причиною появи висипів та кропивниці на шкірних покривах, до того ж варіабельно змінюють лібідо (від посиленої сексуальної активності до імпотенції).

Багато з харчових продуктів та препаратів можуть впливати на дію амфетамінів на організм. Так, вітамін С та фруктові соки знижують прояви їх основного ефекту, в той час як нейтралізатори кислотності шлунку підвищують його. Амфетаміни посилюють

дію широко розповсюджених так званих трьохциклічних антидепресантів, що негативно впливає на роботу серця. Також амфетамінові препарати порушують ефективність ліків, направлених на нормалізацію та контроль артеріального тиску та не є сумісними з інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО), оскільки, як уже відмічалось раніше, індукують вивільнення норадреналіну. Відомо, що такий ефект здатний призвести до різкого підвищення артеріального тиску та значного зростання температури тіла, що нерідко закінчувалося навіть летальними випадками. Доведено, що таблетки для орального застосування є менш небезпечними у сумісності з ІМАО, ніж внутрішньовенні ін'єкції амфетамінів. Відомо, що карбонат літію, який використовується у медичній практиці для контролю поведінки хворих на різноманітні маніакальні психози, знижує ефект амфетамінів на ЦНС.

Психологічні та нейрофізіологічні ефекти амфетамінів, окрім безсоння, включають появу нервовості, роздратування та підозріливості по відношенню до оточуючих. Тяжкі форми інтоксикації амфетамінами спричиняють:

- **спантеличеність,**
- **невмотивовану агресію,**
- **підвищену схильність до імпульсивних дій,**
- **параноїдальний страх,**
- **галюцинації.**

Абстиненція, викликана амфетамінами, характеризується втомою, спантеличеністю, депресією, роздратованістю. У особливо тяжких формах абстинентного синдрому після вживання амфетамінів можуть спостерігатися навіть симптоми, характерні для шизофренії.

Виявлено, що зловживання амфетамінами майже завжди призводить до розвитку толерантності до їх дії, що є класичною ознакою нейротропної залежності. Однак, на відміну від інших залежних, амфетамінові наркомани долають толерантність не шляхом поступового підвищення дози НТРу, а, скоріше, чергуванням вживання малих та особливо великих кількостей амфетамінів. Саме тому, можливо, у 80-их роках минулого століття вченими було зроблено висновок про повну відсутність залежності від амфетамінів, що, як наразі відомо, не відповідає дійсності.

Не зважаючи на довгу історію застосування та широке розповсюдження і вживання амфетамінових препаратів, до теперішнього часу точно невідомо, чи є вони канцерогенними, а також, чи впливають на ембріогенез. Наприклад, було виявлено, що після того, як самицям мишей давали амфетаміни у дозі, що у 40 разів перевищувала значення, допустимі для людей, сформовані ембріони показували ознаки порушення розвитку. З іншого боку, доза амфетамінів, що була вищою у 12,5 разів, не спричиняла подібного ефекту. Разом з тим доведено, що амфетаміни

легко проникають через плаценту і потрапляють у кров ембріону, тому вагітним жінкам вживання цих препаратів та їх похідних не рекомендується. Більше того, були описані випадки передчасних пологів, зниження ваги новонароджених та проблем з появою страхів та фізичного дискомфорту у дітей, матері яких вживали амфетаміни під час вагітності. Також виявлено, що амфетамінові препарати з'являються у молоці матері, причому їх концентрація може у 7 разів перевищувати визначену у крові. Таким чином, можливим є вживання амфетамінів грудними дітьми через материнське молоко.

Найбільш розповсюдженими представниками стимуляторів класу амфетамінів є **декстроамфетамін, ефедрин, кат, ма хонг, метамфетамін, меткатіон, метилфенідат**.

Аноректики. Відносяться до суто синтетичних препаратів, що пригнічують апетит. Ці препарати були спеціально розроблені для зниження ваги, оскільки ожиріння, яким страждає приблизно 25% людства, є в цілому негативним явищем, здатним спричинити серйозні захворювання, такі як діабет, гіпертонія, хвороби серця. Як правило, аноректики призначаються у якості додаткового фармакологічного засобу на додаток до дієт та фізичних вправ людям з надмірною вагою.

Найпершим у історії препаратів для боротьби з ожирінням був **тиреоїдний гормон (тироксин), рис. 15, А**, використання якого для стимуляції метаболізму, а отже, і швидкого позбавлення зайвих калорій, почалося ще у 90-их роках XIX століття. Упродовж Другої Світової війни, розповсюдження як аноректик набув **динітрофенол (ДНФ, рис. 15, Б)**, однак ця сполука характеризувалася дуже неприємними побічними ефектами – відбувалося формування катаракти та порушення функціонування периферичної нервової системи. У кінцевому рахунку це призвело до заборони використання ДНФ. Цікавим є той факт, що у 30-их роках минулого століття роль аноректиків відігравали і амфетаміни, оскільки теж пригнічували апетит.

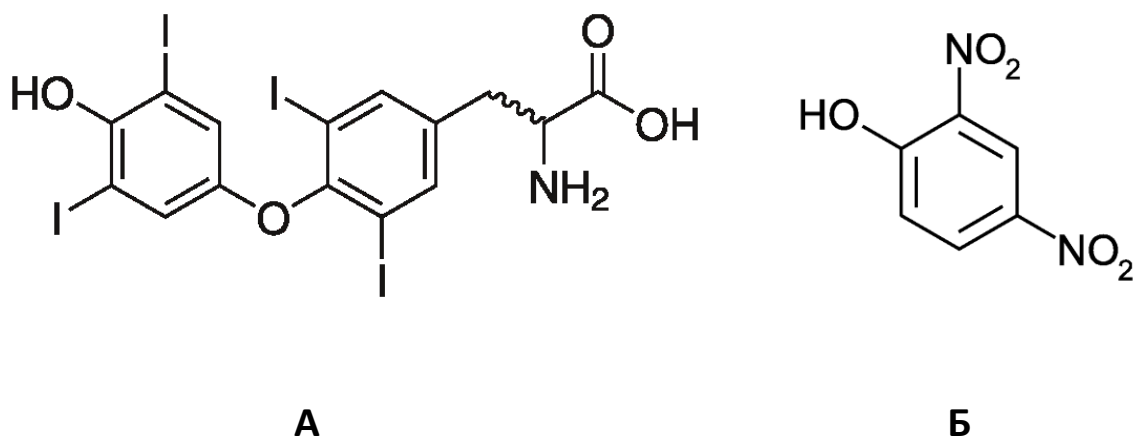


Рис. 15. Структурні формули аноректиків - тироксину (А) та 2,4-динітрофенолу, або ДНФ (Б).

Таким чином, **аноректиками** можна вважати хімічно синтезовані сполуки, які використовуються у медицині для **фармакологічної допомоги у зниженні маси тіла**. Дія їх реалізується, в основному, через пригнічення апетиту та прискорення обміну речовин. Багато таких речовин, хоча і мають невелику стимулюючу здатність, можуть викликати залежність, тому багато з них вважаються нейротропними і їх розповсюдження суворо контролюється.

Як правило, аноректики описуються у якості сполук, що пригнічують апетит, однак не всі вони діють саме так. Наприклад, деякі з цих речовин можуть впливати на активність засвоєння їжі, інші підвищують інтенсивність метаболізму та індукують «спалювання» великої кількості калорій або посилюють активність м'язів. Наразі дискутується питання щодо можливого впливу аноректиків на апетит через покращення настрою депресивних людей, які звикли боротися з депресією переїданням, що дає їм відчуття комфорту.

Загалом, механізм дії аноректиків наразі вивчено недостатньо. Іноді навіть виникають питання щодо загальної ефективності цих препаратів. Досліди з використанням плацебо у якості стандарту показали, що прийом аноректичних препаратів, в принципі, призводить до зниження ваги, але такий ефект, хоча й піддається визначенню, у фізіологічному плані є слабо помітним. У певних випадках його важко відрізнити навіть від дії плацебо, що дозволяє говорити про значний вплив інших, окрім аноректиків, факторів на процес втрати ваги (контроль харчування, психологічний аутотренінг, тощо). До того ж, толерантність, що розвивається до переважної більшості аноректиків через 1-2 тижні регулярного прийому, додатково ускладнює визначення можливих ефектів даних препаратів. Єдиною з відомих на сьогодні речовин, що має реальний аноректичний ефект, але без особливих фізіологічних ефектів, тому і не викликає залежності та взагалі не відноситься до нейротропних препаратів, є **метилцелюлоза** (рис. 16). Дія цієї речовини у якості харчової добавки зводиться до значного збільшення об'єму спожитої їжі через значну гідратованість молекул, що викликає почуття ситості, водночас пригнічуючи апетит.

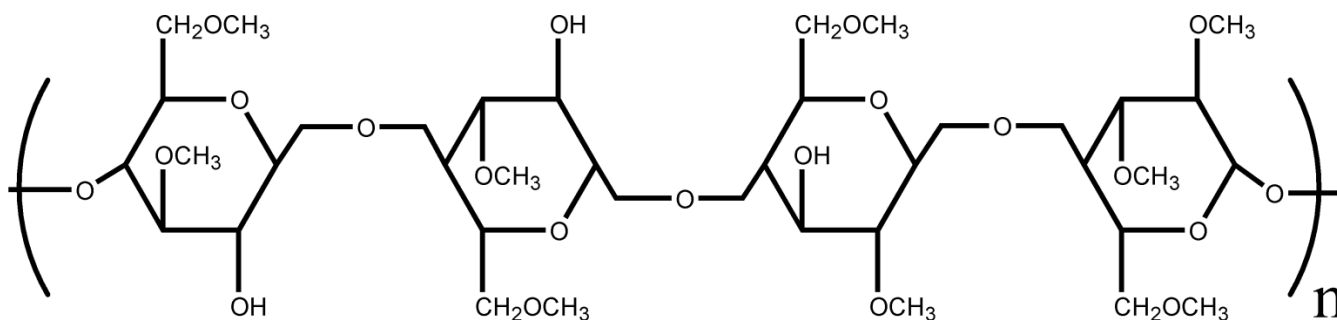


Рис. 16. Метилцелюлоза.

У осіб, що зловживають аноректиками, розвиваються симптоми абстиненції, подібні до викликаних амфетамінами – від висипів на шкірі до психозів. Часто навіть ті пацієнти, які вживають аноректичні препарати виключно за призначенням лікаря, скаржаться на:

- м'язевий біль,
- судоми,
- спазми,
- роздратованість,
- втому,
- депресію,
- ускладнення розумовій діяльності.

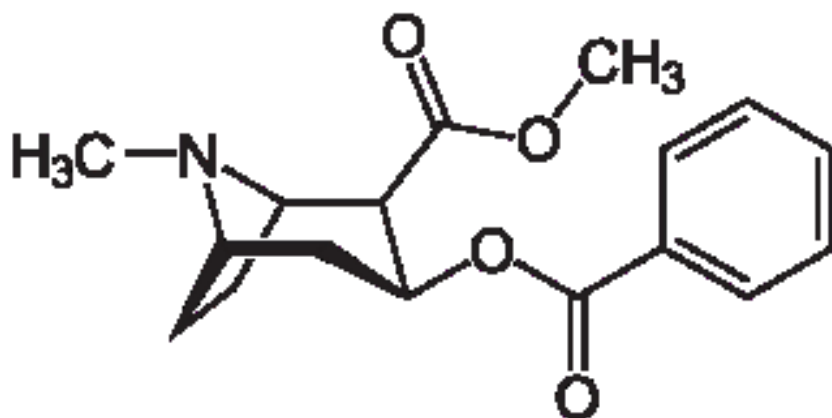
Такі симптоми дуже нагадують характерні для тривалого голодування, що, знову ж таки, піднімає питання про те, чи є таке самопочуття індукованим аноректиками, чи просто пояснюється банальним відчуттям голоду.

Варто відмітити, що навіть та незначна втрата ваги, яку індукують аноректичні препарати, повністю компенсується після відмови від їх прийому, через що аноректики призначають, як правило, ненадовго. Тому, наприклад, біхевіоральна терапія, що направлена на зміну відношення людини до їжі, яку вона споживає, наразі є набагато ефективнішою, ніж прийом аноректиків, до того ж, комбінація обох підходів, на жаль, не має помітного кумулятивного ефекту. Часто взагалі постає питання про доцільність синтезу та застосування такого типу препаратів, як аноректики.

Найбільш відомими представниками класу аноректичних речовин, окрім описаних вище, є **бензфетамін, диетилпропіон, фенфлюрамін, мазиндол, фендиметразин, фенметразин, фентермін, сибутрамін**.

Кокаїн. Кокаїн, або **бензоїлметилекгонін** (рис. 17, А) є однією з найбільш відомих людству природних (натуральних) нейротропних речовин, що видобувається з **рослини коки Erythroxylon coca L.** (рис. 17, Б). Відношення до кокаїну декілька разів діаметрально змінювалося майже впродовж усієї історії вживання. Починаючи з другої половини 19 століття кокаїн широко використовувався середнім класом, тому за поширеністю та статистикою споживання знаходився у одному ряду з алкоголем та тютюном. У період Першої Світової війни суспільна думка щодо кокаїну змінилася, оскільки він добувався та розповсюджувався, в основному, кримінальними шляхами, особливо серед жителів Африканського континенту. Саме у цей період кокаїн почав розглядатися у якості джерела релаксації для нижчих та соціально незахищених верств населення. До середини 60-их років ХХ століття кокаїн взагалі не привертав особливої уваги і вважався архаїчним. Однак, у 70-их роках кокаїн поступово став символом

заможності і успіху, оскільки внаслідок подорожчання, його могли вживати лише багатії. Парадоксально, але буквально через 10-12 років престижність вживання кокаїну знову знизилась, що перевело його у клас так званого «наркотичного гетто».



А



Б

Рис. 17. Структурна формула кокаїну, або бензоїлметилекгоніну (**А**) та природне джерело його виділення - рослина коки (*Erythroxylon coca* L.) (**Б**).

Відносно динаміки розвитку залежності від кокаїну думки суспільства також не раз змінювались. В XIX ст. вважалося, що екгоніни мають значний потенціал розвитку залежності, в той час як упродовж 50-их – 80-их років XX ст. домінувало уявлення про повну відсутність залежності від кокаїну. Нарешті, починаючи з 90-их років минулого сторіччя кокаїн та його похідні були названі одними з найбільш потенційно небезпечних нейротропних речовин, враховуючи сильну та тривалу залежність.

Щодо толерантності до кокаїну, вважалося, що її існування було доведене у кінці XIX ст. Однак, наукові дослідження у 70-их – 80-их роках XX століття показали майже повну відсутність такого ефекту. Більше того, за даними окремих експериментів, прийом кокаїну навпаки призводив до більшої чутливості організму до цієї речовини, оскільки подібні за силою і достатньо потужні ефекти спостерігалися навіть після введення доз кокаїну, що постійно зменшувалися. У 90-их роках минулого століття було виявлено, що кокаїністи все ж таки намагаються поступово збільшувати дозу цієї НТР, і їх поведінка дуже нагадує спостережену у амфетаміністів. На сьогодні панує думка, що толерантність до ефектів кокаїну все ж таки існує.

Незважаючи на те, що кокаїн упродовж історії залишався у немодифікованому вигляді, способи його споживання все ж змінювалися. Так, у XIX ст. ця речовина застосовувалася у якості одного з інгредієнтів слабо-стимулюючих напоїв, таких як «Вело-Кола» та «Він Маріані», які полюбили вживати, в тому числі, і всесвітньовідомі знаменитості – Томас Едісон, Жюль Верн, та навіть Римський Папа Леон XIII. Всесвітньовідома компанія «Кока-Кола» з початку своєї виробничої діяльності додавала до свого напою певну кількість натурального кокаїну, хоча на початку XX ст. його було повністю виключено з рецептури. З іншого боку, ці напої за потужністю ефекту на організм можна було порівняти з натуральним кокаїном так само, як, наприклад, пиво - з горілкою, тобто за нейротропним потенціалом вони були достатньо слабкими.

Деякі з осіб, що регулярно вживали кокаїн, змогли без будь-яких медичних проблем відмовитися від цієї згубної звички. Серед таких був і відомий психіатр Зігмунд Фрейд. Одного дня дійшовши висновку, що кокаїн вживати недоцільно і непрактично, відомий вчений та психіатр легко відмовився від цієї НТР, оскільки у його успішному житті вона займала лише певну незначну та некритичну частину. Однак, тим людям, хто особливо незадоволений власним буттям, вживання кокаїну дійсно допомагає боротися з депресією та значно знижує значимість життєвих проблем, зрозуміло, не без розвитку потужного абстинентного синдрому. Тому для таких осіб відмова від кокаїну є дуже важкою, а іноді - майже нереальною. Кокаїн допомагає абстрагуватися від великої кількості проблем та негараздів, хоча чим більш потенційно активним є НТР у цьому відношенні, тим згубнішими і неприємнішими є симптоми абстиненції. До того ж, активне зловживання кокаїном призводить до накопичення нових проблем та поступового зниження якості життя, що змушує кокаїніста періодично повертатися до прийому НТР для полегшення сприйняття невтішної реальності. Саме тому дуже часто вживання кокаїну пов'язане із соціальною невлаштованістю – так, більшість з кокаїністів є безробітними та/або мають відношення до криміналітету. До того ж, такі особи можуть вживати інші НТР та є схильними до альтернативних форм залежності – наприклад, до азартних ігор (ігроманії). Загалом, вживання кокаїну дуже часто пов'язане з агресивністю і протиправністю дій.

Піридинові алкалоїди. Ці речовини, яскравими представниками яких є **ареколін та нікотин**, містяться у рослинах **пальми катеку (*Areca catechu*) та тютюну (*Nicotiana tabacum*)** відповідно (рис. 18 та 19). Найбільш відомим з речовин цього класу є **нікотин**.

Незважаючи на те, що нікотин тютюну є широко відомим у якості, в основному, рекреаційної речовини, він достатньо широко застосовується і у аграрному секторі як пестицид та антигельмінтний препарат для худоби.

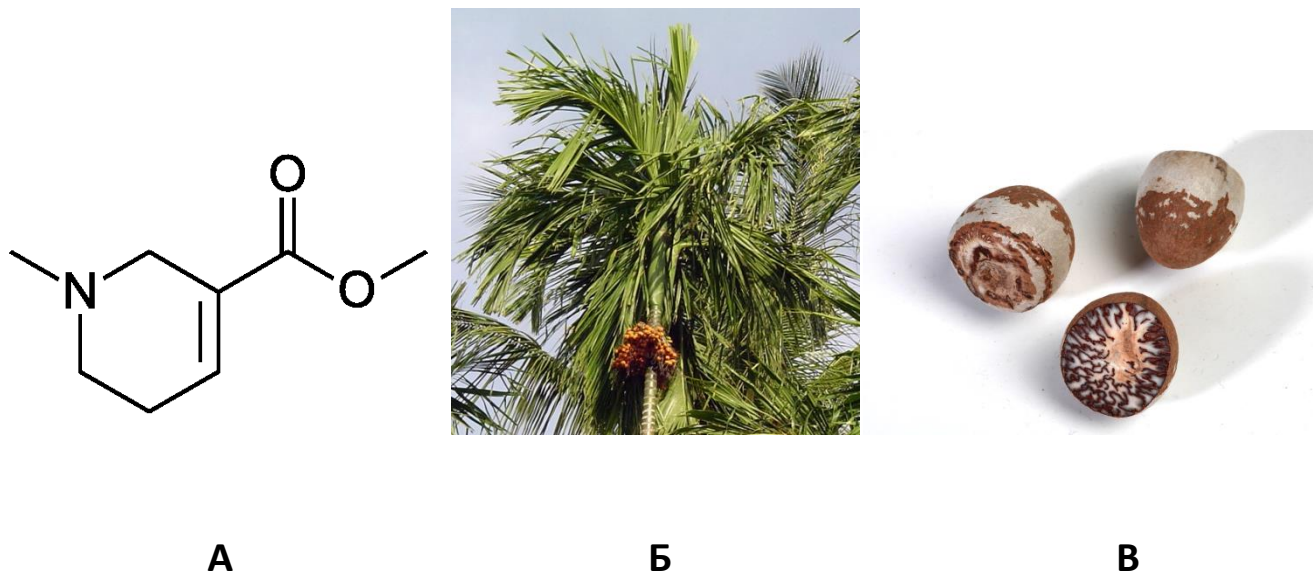
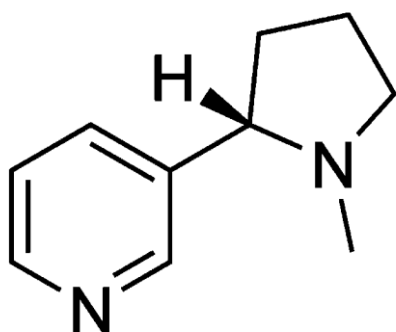


Рис. 18. Структурна формула піридинового алкалоїду ареколіну **(А)**, природне джерело його виділення – пальма катеку (*Areca catechu*) **(Б)**, та насіння пальми - горішки катеку **(В)**.

Нікотин дуже швидко та легко проникає через шкіру, тому є причиною так званої «зеленої тютюнової хвороби» серед працівників тютюнових плантацій та тих, хто безпосередньо має контакт з листям тютюну. Хвороба розвивається через отруєння нікотинном, яке може бути достатньо тяжким і іноді потребує госпіталізації. Також відомі випадки отруєння жуйних тварин нікотинном через поїдання рослин тютюну. На ранніх етапах знайомства людства з тютюном дуже частими були випадки отруєння внаслідок спроби вживати сире або варене листя тютюну.

Батьківщиною тютюну вважається американський континент. Індіанці, як корінні жителі Америки, здавна використовували тютюн у якості медичного препарату та у релігійних церемоніях, і гадки не маючи про можливість рекреаційного використання. Навіть у ХХ ст. деякі з американських племен ще застосовували тютюн у якості ліків проти нежиті, грипу, інших інфекцій та зміїних укусів. Коли європейці на чолі з Колумбом знайшли тютюн у Новому Світі, саме вони пристосували його до рекреаційного споживання, що одразу значно зменшило кількість випадків вживання тютюну у медичному та релігійному аспектах. Дещо пізніше, через чітко виражений негативний вплив тютюну на жителів Старого Світу, європейці, а також жителі певних країн почали здійснювати спроби контролю поширення тютюну, а також його паління та інші види вживання (нюхання, жування) на законних засадах. Так, особи, які у XVII столітті займалися культивуванням та розповсюдженням тютюну, жорстко переслідувалися владою в Угорщині, Росії, і навіть у Японії. У той же період паління

тютюну було офіційно заборонено владою у особах Папи Римського та короля Англії Джеймса. За паління тютюну у Туреччині, Ірані, Росії та певних провінціях Німеччини навіть ввели найвищу міру покарання через страту. Однак, подібні заходи не завадили тютюну та нікотину розповсюдитися у всесвітньому масштабі.



А



Б



В

Рис. 19. Структура нікотину (А), джерело його виділення тютюн (*Nicotiana tabacum*) (Б) та зображення квітки, пагону, листків та бруньок тютюну (В).

Як уже згадувалося, теорія розвитку нейротропної залежності передбачає, що потужність прояву останньої прямо залежить від величини спожитої дози. Іншими словами, чим більшою є доза НТР, тим сильніше виявляється залежність і тим більш вираженими є симптоми абстиненції. Однак, як було визначено, нікотин є певним виключенням з цього загального правила. Так, потужність прояву симптомів нікотинової залежності можуть бути однаковими у двох курців, один з яких палить по половині пачки цигарок на день, а інший – лише 2-3 цигарки. Тобто, більш помірна у палінні особа може мати ті ж проблеми з залежністю, що й інтенсивніший курець.

На розвиток та силу прояву залежності від паління, окрім варіабельності вмісту нікотину у тютюні цигарок, впливають також і інші фактори. Наприклад, на початку 90-их років ХХ ст. було виявлено, що жінки загалом є чутливішими до залежності від тютюну, ніж чоловіки, що було оцінено саме у показниках сили прояву симптомів толерантності, абстиненції та труднощів зі спробами зниження або взагалі припинення споживання, а не у кількості цигарок за день. Також показано, що представники

європеїдної раси мають більшу схильність до паління та більш виражену залежність від тютюну, ніж інші раси. Молоді люди у своєму загальному палять менше, ніж особи середнього віку. Однак, незважаючи на це, потужність прояву залежності виявляється приблизно однаковою в обох вікових категоріях. Найменшою силою залежності від тютюну характеризуються курці літнього віку, причому такий феномен не залежить від кількості спожитих цигарок (як правило паління у цій категорії виявлялося найбільш інтенсивним).

У більшості з країн світу паління тютюну є одним з неофіційних символів дорослого життя, тому є доволі розповсюдженим серед молодих людей та підлітків. Також частою є ситуація, коли паління цигарок певною видатною чи популярною персоною є сигналом для переймання цієї згубної звички її фанатами, що нерідко використовується у рекламних продуктах. Більше того, дослідження, проведені в Іспанії, показали, що більшість випадків паління серед студентів викликалися прикладом від викладачів-курців.

Всі відомі на сьогодні фактори популяризації нікотину, в основному, соціально-економічного та екологічного характеру, призвели до того, що за останні три десятиліття проблема паління набула надзвичайної актуальності, а кількість випадків розвитку ракових захворювань через дію тютюну зростає майже вдвічі. Загальна кількість курців у всьому світі за останні десять років поповнилась на 33%.

Біологічні ефекти нікотину та ареколіну, а також інших стимуляторів/антидепресантів різних класів, будуть охарактеризовані у відповідному розділі другої частини цього посібника.

Депресанти

Депресанти в цілому є нейротропними речовинами, які мають **прямо протилежний до стимуляторів ефект**. Багато з цих препаратів використовуються в медицині у якості **седативних засобів та транквілізаторів**. Найбільш відомим і давнім з депресантів є **етиловий спирт або алкоголь**.

Основними біологічними наслідками вживання депресантів є уповільнення активності, в першу чергу, ЦНС, а також пригнічення функціонування м'язової та кровоносної систем. Це призводить до зниження фізичної та психо-емоційної напруженості, полегшує сприйняття життєвих проблем у позитивному світлі та знижує їх значимість. Одним з ефектів є навіть тимчасове покращення настрою та загального самопочуття. У лікувальній практиці депресанти часто застосовуються для полегшення

прояву симптомів депресивних та тривожних станів, страху, неврозів, маніакальних психозів.

Абстиненція після вживання депресантів характеризується розвитком тривожних станів та порушенням нормального сну. У випадку надмірного вживання цих препаратів абстинентний синдром може включати:

- тремор,
- втрату фізичних сил,
- ментальні розлади,
- судомми.

Поступове і невелике зменшення дози депресанту може полегшити або навіть нівелювати деякі з симптомів, але у цьому аспекті багато залежить від виду депресанта та потужності проявів залежності від його дії.

Депресанти поділяються на декілька класів, які будуть оглядово охарактеризовані нижче та описані більш детально у відповідних розділах другої частини цього посібника. Представники депресантів, які не входять до цих класів, але теж будуть згадані на сторінках цієї книги, включають у себе **хлоралгідрат, етхлорвінол, ГГБ, глутетімід, кетамін, речовини мандрагори, мепробамат, метаквалон, ФСФ, пентазоцин, залеплон, золпідем. Алкоголь** вважається окремим класом депресантів.

Барбітурати. Барбітурати являють собою хімічно синтезовані депресанти, які є похідними **барбітурової кислоти** (рис. 20, А). Вони були вперше введені у медичну практику ще на початку ХХ століття. Основною задачею барбітуратів є боротьба з проявами безсоння, страху, тривоги та судомами. Незважаючи на достатньо потужну дію даних речовин на організм людини та тварин, контрольоване розповсюдження та використання похідних барбітурової кислоти почалось лише з 60-их років минулого століття.

Вплив барбітуратів значною мірою нагадує дію алкоголю, тому вживання цих речовин алкоголіками зазвичай призводить до посилення сп'яніння, а іноді і до летальних наслідків. Часто отруєння алкоголем у комбінації з барбітуратами може призвести до летальних випадків, безліч з яких реєструється через запивання снодійного на основі барбітуратів спиртними напоями замість води. Саме так, як вважається, закінчили своє життя багато знаменитостей, серед яких можна згадати, наприклад, Елвіса Преслі та Мерилін Монро.

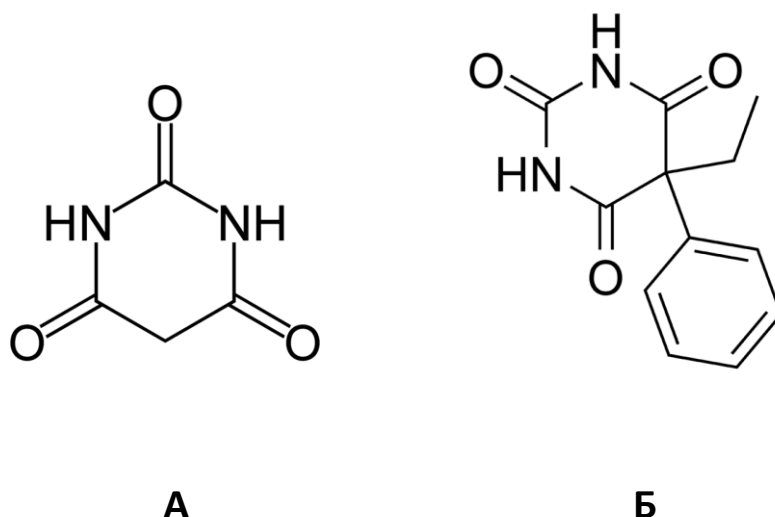


Рис. 20. Структурна формула барбітурової кислоти (**А**) та фенobarбіталу (**Б**).

Абстинентний синдром після розвитку залежності до барбітуратів чи алкоголю є ідентичним – це добре відомий стан ***delirium tremens***, або «білої гарячки». Більш м'які форми як алкогольної, так і барбітуратної абстиненції характеризуються симптомами надмірної перспірації (спітіння) та інтенсивного блювання. Також проявами барбітуратної абстиненції є запаморочення, тремор, похливість, метушливість, роздратованість, безсоння. Навіть за умови медичного нагляду особливо тяжкі форми абстиненції можуть закінчуватися фатально. Заходи безпеки для людей, що вживають барбітурати, також, як і у випадку алкоголю, включають у себе заборону керування транспортними засобами.

Показано, що зловживання барбітуратами може призвести до рефлекторно-симпатичної дистрофії рук, за умов якої передпліччя або кисть втрачають м'язевий контроль і стають болючими та обмеженими у рухах. Також даний клас НТРів може викликати больовий синдром плеча і цим ускладнити рухливість верхніх кінцівок. Виявлено, що зловживання барбітуратами може викликати симптоми остеомалії, тобто, пом'якшення кісток. Але найбільш небезпечним ефектом надмірного вживання депресантів цього класу є часткова зупинка електричної активності мозку, що може призвести до випадків летаргічної смерті та постановки помилкового діагнозу летального випадку, особливо тоді, коли медперсонал не інформують про вживання хворим барбітуратів. Цей клас депресантів також може впливати на ефективність антикоагулянтів, контрацептивів та гормональних ліків на основі естрогенів та прогестерону. Барбітурати здатні збільшувати інтенсивність та подовжувати тривалість ефектів інгібіторів MAO. Дослідження на тваринах виявили навіть певний канцерогенний ефект цих депресантів.

У випадку вживання барбітуратів вагітними жінками, ці препарати здатні спричинити різноманітні післяпологові дефекти від деформацій внутрішніх органів до порушень морфології лицьової частини голови. За умови регулярного зловживання

барбітуратів у період вагітності дитина може народитися залежною від них. До того ж, барбітурати легко проникають у молоко матері під час лактації і здатні значно впливати на розумові здібності, частоту серцевих скорочень та швидкість дихання немовлят.

Найбільш відомими з нейротропних речовин класу барбітуратів є **буталбітал, мефобарбітал, пентобарбітал, фенобарбітал** (рис. 20, Б).

Бензодіазепіни. Ця група нейротропних речовин включає в себе **синтетичні препарати**, які були розроблені у 60-их роках минулого століття на **заміну барбітуратів у лікуванні та профілактиці широкого спектру захворювань**. Бензодіазепіни у цьому плані є більш безпечними і мають набагато менший потенціал до зловживання. До того ж, ці речовини володіють достатньо високим терапевтичним індексом, тобто, їх лікувальна доза зазвичай є у декілька десятків разів меншою за токсичну. Найбільш яскравими представниками бензодіазепінів є **діазепам (валіум) та хлордіазепоксид, або лібріум** (рис. 21, А та Б відповідно).

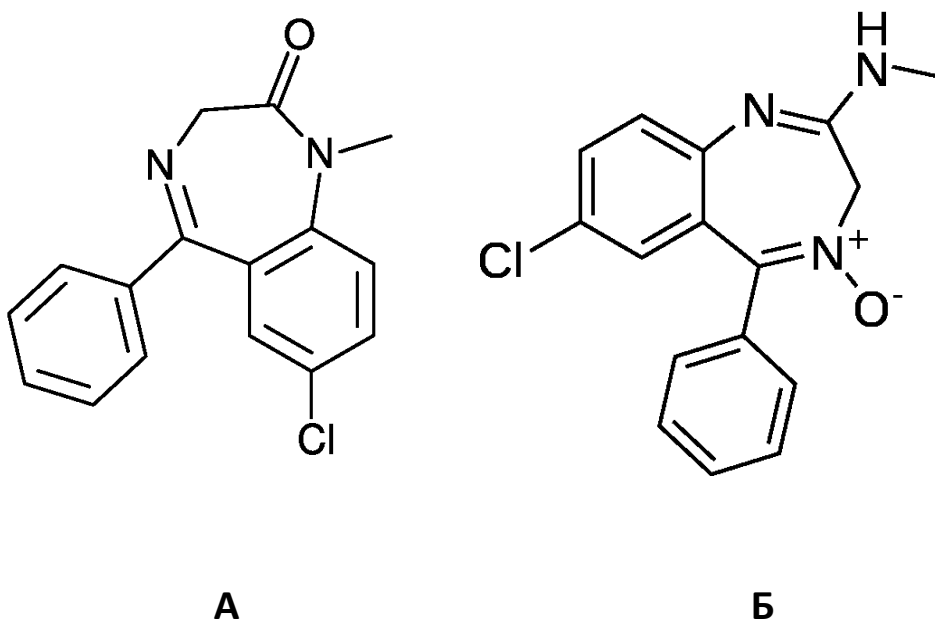


Рис. 21. Структурна формула бензодіазепінів - діазепаму, або валіуму (**А**) та хлордіазепоксиду, або лібріуму (**Б**).

Основним фармакологічним ефектом бензодіазепінів є анксиолітичний, тобто направлений на елімінацію симптомів страху та стану тривожності. На додаток до цього бензодіазепіни можуть підвищувати якість сну - боротися як з безсонням, так і з лунатизмом (сноходінням). Також ці депресанти використовуються як седативні і антиконвульсійні препарати. Іноді після прийому бензодіазепінів спостерігається легка ейфорія.

Побічною дією бензодіазепінів є значне зниження швидкості реакції, погіршення спритності та вправності, розумових здібностей, тому особам, які вживають ці депресанти, не рекомендується сідати за кермо. Літні люди, які мають проблеми з триманням на ногах, частіше падають після вживання бензодіазепінів. До того ж, ці депресанти погіршують пам'ять, особливо щодо відносно недавніх подій. Додатковими негативними симптомами після вживання бензодіазепінів є головний біль, роздратованість, спантеличеність, тремор. У особливо важких випадках передозування цими препаратами спостерігаються неконтрольовані та немотивовані напади гніву, відомі як «парадоксальні реакції», оскільки вони виступають як протилежний ефект від очікуваного. Такий феномен, можливо, пояснюється анксиолітичною дією бензодіазепінів, яка призводить до послаблення інгбування негативних почуттів у людей, які характеризуються вибуховим темпераментом.

Одне з досліджень впливу бензодіазепінів на організм, що включало спостереження впливу цих речовин на проблеми зі сном (нічні жахи та лунатизм), відбувалося упродовж 12 років. В ході нього було виявлено, що лише 2% зі спостережених пацієнтів, що приймали ці препарати, згодом перейшли на зловживання ними. І справді, за статистикою серед хворих на наркоманію, що добровільно лікуються, виявляється найменше пацієнтів, що зловживають бензодіазепінами. З іншого боку, ситуація кардинально змінюється в умовах комбінованого зловживання декількома типами НТР. Наприклад, було виявлено, що близько 30% алкоголіків зловживають також і бензодіазепінами. На тваринних експериментах було показано, що у випадку самотійного введення бензодіазепінів щурами зростала також і інтенсивність споживання тваринами алкоголю. Це дозволило сформулювати гіпотезу про можливість індукції бензодіазепінами алкоголізму. Незважаючи на те, що деякі терапевтичні заходи проти алкоголізму передбачають лікування бензодіазепінами, прийом одночасно обох видів нейротропних речовин може закінчитися навіть фатально.

Виявлено, що різні представники бензодіазепінів мають різний потенціал розвитку залежності від них. Згідно клінічних та експериментальних даних, а також особистих вражень пацієнтів, найбільшою здатністю до індукції залежності володіє **діазепам** (рис. 21, А). Трохи нижчим ризиком у цьому відношенні характеризуються **алпразолам** та **лоразепам**. Найменш здатними до індукції залежності від них є **галазепам** та **оксазепам**.

До деяких з ефектів бензодіазепінів може сформуватися толерантність. Залежність також має місце, і, як правило, вона призводить до абстиненції, схожої за симптомами до спостереженої після дії алкоголю та барбітуратів. У цьому випадку можливих негативних ефектів можна уникнути просто внаслідок поступового зниження дози.

Встановлено, що вживання бензодіазепінів жінками під час вагітності призводить до появи менших за розмірами та вагою новонароджених, або ж немовлят із затримкою росту. Іноді спостерігається деформація лицьової частини голови, а також постійні труднощі з контролем м'язевих рухів. Виявлено також, що бензодіазепіни здатні викликати ментальні (психічні) порушення у дітей. Взагалі, виникнення післяпологових дефектів внаслідок вживання бензодіазепінів наразі знаходиться під питанням. Хоча за останніми даними пошкодження мозку під час ембріонального розвитку під впливом цих депресантів є цілком можливим. До того ж, не виключеним є народження дітей з бензодіазепіновою залежністю від матерів, які вживали препарат під час вагітності. Також показано, що бензодіазепіни здатні проникати у молоко матері, хоча доволі низькі дози цих депресантів не мають помітних ефектів.

Представниками класу бензодіазепінів є достатньо численна група речовин, яка включає у себе **алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, клоразепат, діазепам, етазолам, флунітразепам, флуразепам, галазепам, лоразепам, мідазолам, оксазепам, празедам, квазепам, те мазепам, тріазолам.**

Опіати. Опіати, або **натуральні опіоїди**, представляють собою алкалоїди, що виділяються з рослини **опіумного маку (*Papaver somniferum*)**. Як і алкоголь, вони є одними з найбільш давніх та відомих людству депресантів (**рис. 22**).

До речі, власне **поняття «наркотик»** було спочатку пов'язане **лише з опіатами**, і лише пізніше, коли велику кількість речовин визначили як нейротропні, цей термін став загальним для всіх нейротропних речовин. Незважаючи на те, що опіати мають дуже широке коло терапевтичних застосувань, основним з них залишається знеболення. Воно може бути двох основних типів:

- **активне (анальгезія),**
- **превентивне (анестезія).**

Іншими видами широко розповсюдженого застосування опіатів є боротьба з проявами коклюшу та діареї.

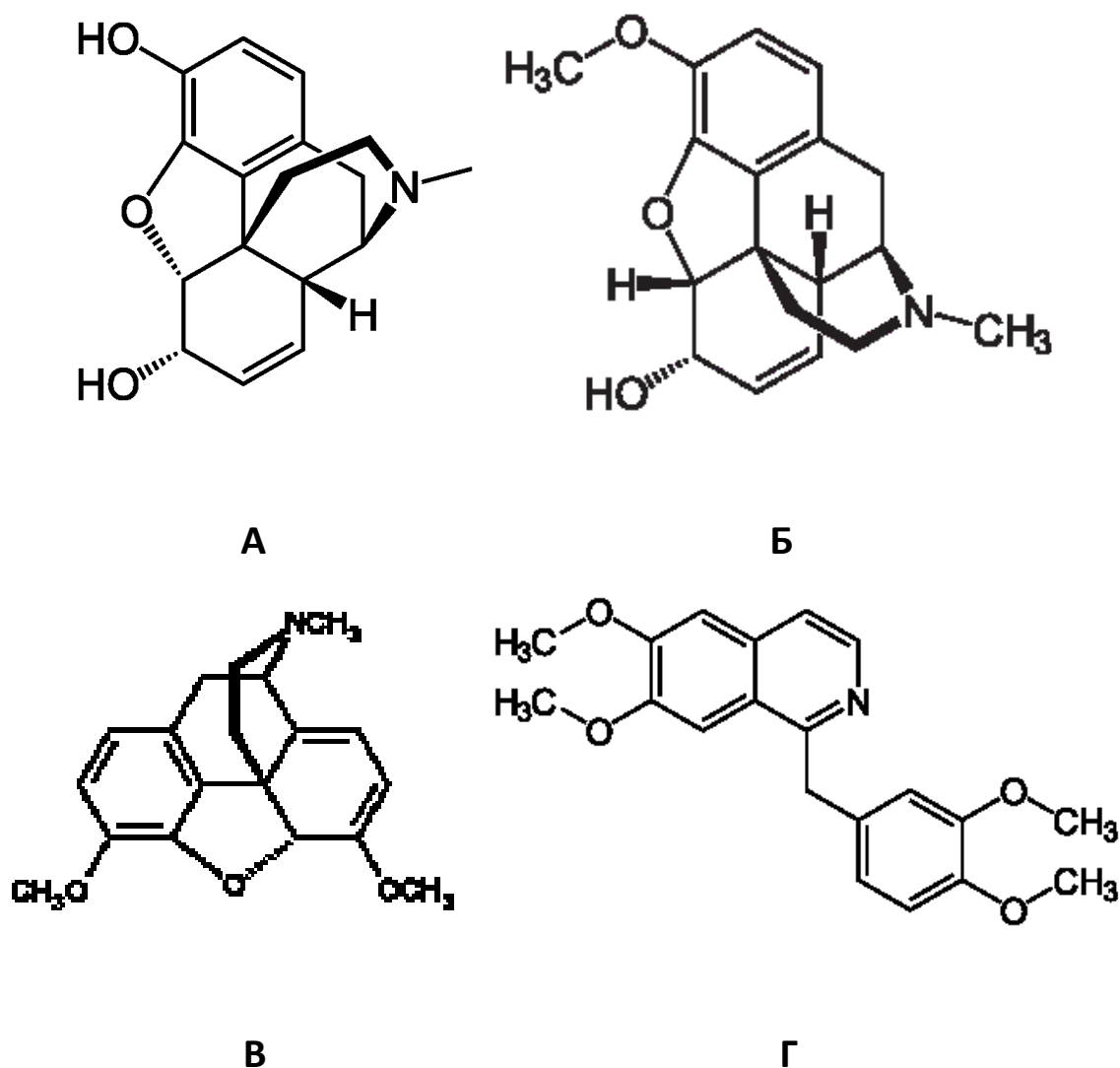


Рис. 22. Структура опіатів - морфіну (А), кодеїну (Б), тебаїну (В) та папаверину (Г).

Шанси того, що особа, яка вживає опіати з лікувальною метою, буде ними зловживати, насправді, є досить невеликими. Для більшості з таких пацієнтів натуральні опіоїди не здаються привабливими у плані рекреаційного вживання. До того ж майже всі із залежних від опіатів осіб на момент початку зловживання ними, як правило, вже мають історію вживання інших видів НТР. В цілому, розвиток залежності від опіатів повністю не виключається, але існують підходи, які дозволяють позбавитись від цієї залежності, навіть з уникненням проявів абстиненції.

Основною причиною зловживання опіатами є досягнення стану повної психо-емоційної індиферентності, коли життєві проблеми здаються малозначимими або взагалі неіснуючими. Особа під впливом опіатів нагадує хворого на аутизм – вона майже зовсім не реагує на стимули оточуючого середовища. Деякі з тих, хто вживав морфін, відмічають розвиток потужного і всепоглинаючого почуття ейфорії.

Класичними побічними ефектами вживання опіатів є:

- **закрепи,**
- **труднощі з сечевипусканням,**
- **зниження артеріального тиску,**
- **проблеми з диханням.**

Опіати можуть впливати на дію інгібіторів МАО, що, як правило, призводить до фатальних наслідків. Є у них і позитивні побічні ефекти – наприклад, посилення знеболюючої дії аспірину.

Симптоми абстинентного синдрому, викликаного опіатами, виникають майже одразу після припинення ефекту чергової дози. Вони включають у себе прояви, дуже схожі на грип, такі як:

- **спітніння (перспірація),**
- **поява «гусячої шкіри»,**
- **болі у м'язах, судомми або спазми,**
- **сонливість,**
- **діарея,**
- **проблеми зі сном (інсомнія).**

Іноді під час абстиненції особи стають особливо роздратованими та дуже швидко емоційно «спалахують». Як правило, гостра абстиненція триває упродовж 1-2 днів, після чого настає м'якший період, який характеризується нелокалізованими болями, безсонням, погіршеним настроєм, і може тривати до декількох тижнів. Такі симптоми, як вважається, є ознакою переходу фізичної залежності від опіатів у психологічну.

Відомо, що опіати мають дуже широке коло ефектів впливу на ембріональний розвиток. У випадку, якщо вагітна жінка регулярно вживає опіати, новонароджений, скоріше за все, також матиме залежність, хоча розвиток дитини буде проходити, в цілому, нормально. Раптове (стрибкоподібне) вживання опіатів у даному відношенні є набагато небезпечнішим за регулярне, оскільки плід отримує додатковий стрес через швидко і неконтрольовану зміну наркотизованого і абстинентного стану організму матері. Відомо, що опіати збільшують інтенсивність метаболізму у тканинах плоду, тому новонароджені можуть мати менші розміри, затримку у розвитку мозку, і характеризуватися фізичною слабкістю. Також було виявлено певну імпульсивність характеру та недостатність уваги у дітей, матері яких вживали опіати під час вагітності.

Спектр нейротропних речовин, що входять до класу опіатів, є надзвичайно широким, і включає у себе **бупренорфін, кодеїн (рис. 22, Б), дигідрокодеїн, еторфін, героїн, гідрокодон, гідроморфон, морфін (рис. 22, А), налбуфін, опіум, оксикодон, фолкодін, тебаїн, папаверни (рис. 22, В та Г відповідно).**

Синтетичні опіоїди. В той час як **опіати** – це речовини природного походження, що виділяються з опіумного маку, під **опіоїдами** розуміють **синтетичні аналоги, які є міметиками опіатних похідних, здатними зв'язуватися з опіоїдними рецепторами (рис. 23).**

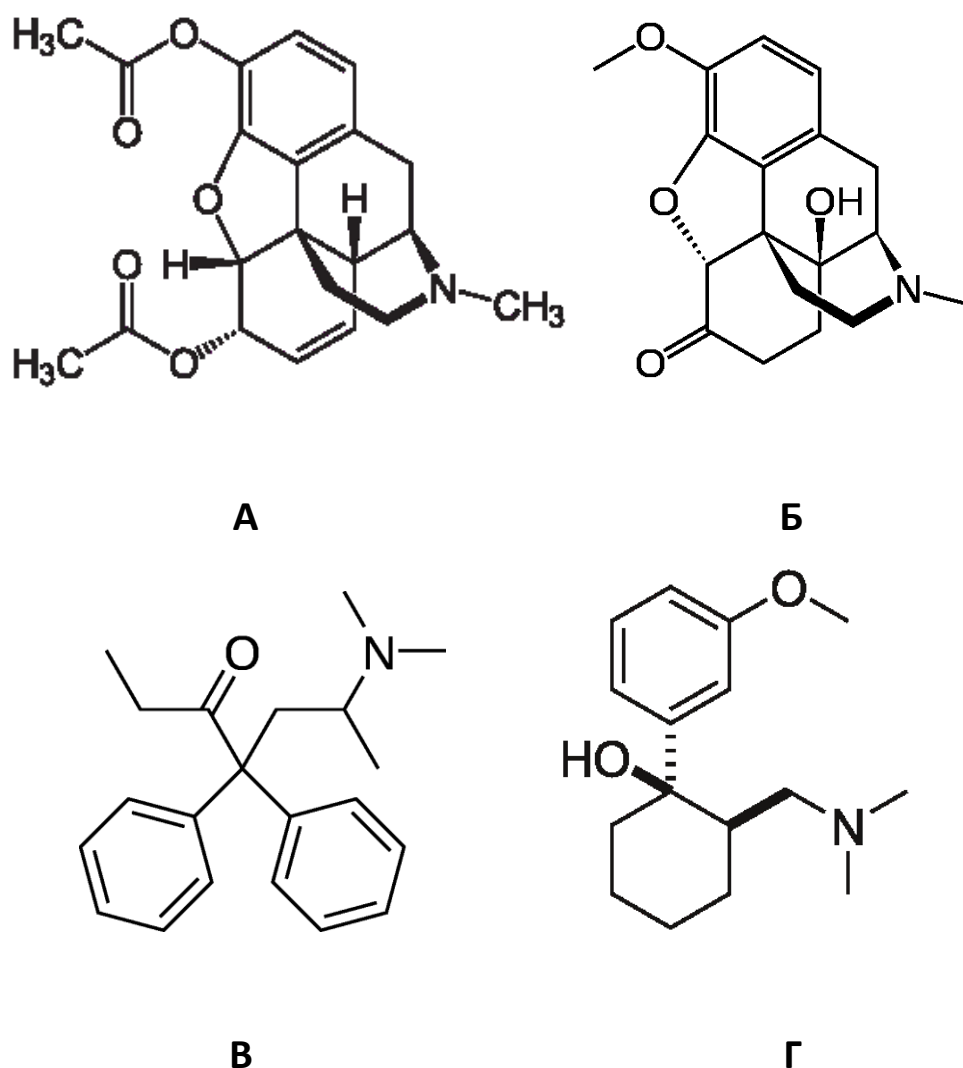


Рис. 23. Формули напівсинтетичних опіоїдів - героїну (А) на основі морфіну і оксикодону (Б) на основі кодеїну, а також синтетичних опіоїдів - метадону (В) та трамадолу (Г).

Іноді всі без виключення речовини опіоїдної дії називаються опіоїдами, причому, у такому разі вони поділяються на 4 групи (рис. 22 та 23):

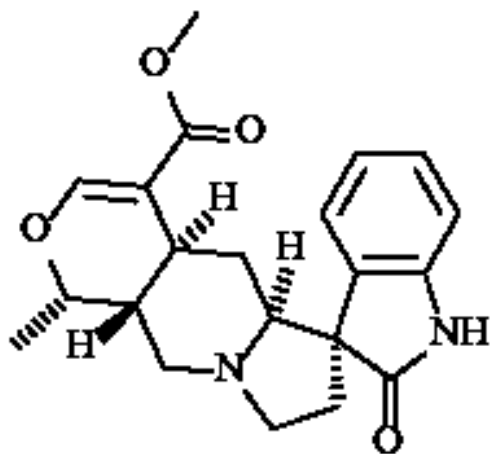
- натуральні опіоїди - *морфін, кодеїн* (рис. 22, А та Б),
- напівсинтетичні опіоїди - синтетично модифіковані похідні натуральних речовин – *героїн, або діацетилморфін, оксикодон* (рис. 23, А та Б),
- синтетичні опіоїди - *метадон, трамадол* (рис. 23, В та Г),
- ендogenous опіоїди, або опіодні пептиди організму - *ендорфіни, енкефаліни, динорфіни та ендоморфіни*.

Дуже часто під терміном «опіати» розуміють поняття «природні опіоїди», а власне під опіоїдами – напівсинтетичні похідні та синтетичні опіумоподібні речовини.

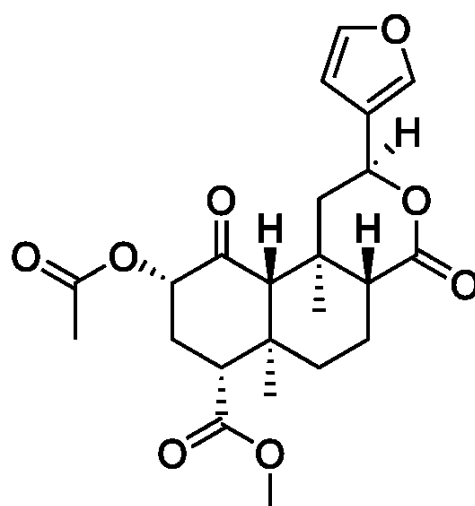
Окрім маку, рослинами, з яких можна отримати опіати, є **кратом** (*Mitragyna speciosa*) та **шалфей** (*Salvia divinorum*). З кратому виділяють алкалоїд *мітрафілін* (рис. 24, А), а з шалфею – дитерпен *сальвінорін А* (рис. 24, Б). Обидві речовини є агоністами опіоїдних рецепторів, а сальвінорін А – ще й одним з найпотужніших з відомих на сьогодні психоактивних галюциногенів.

До синтетичних опіоїдів-депресантів, окрім героїну (рис. 23, А), який є напівсинтетичним похідним морфіну (рис. 22, А), відносяться *буторфанол, декстрометорфан, декстроморамід, декстрорфан, дифеноксилат, дипіпанон, фентаніл, кетобемідон, LAAM, леворфанол, меперідин, метадон* (рис. 23, В), *оксиморфон, фенотерідин, піритрамід, пропоксифен, реміфентаніл, тримеперідин, трамадол* (рис. 23, Г).

Певні з природних опіоїдів, наприклад, морфін, можуть синтезуватися у лабораторії навіть без участі натурального джерела виділення – опіуму, тому вони цілком правомірно називаються як опіатами, так і опіоїдами.



А



Б



В



Г



Д



Е

Рис. 24. Структура основного опіумного алкалоїду крлатому мітрафіліну (**А**), опіату шалфею – сальвіноріну А (**Б**), квітки (**В**) та коробочка (**Г**) опіумного маку, а також рослина крлатому (**Д**) та квітки шалфею (**Е**).

Анаболічні стероїди

Анаболічні стероїди, або анаболіки – спеціальний тип стероїдних препаратів, які є **похідними холестеролу** та характеризуються, в основному, **гормональною дією**. Анаболіки також належать до нейротропних субстанцій, вільне вживання яких заборонене. Основною **біологічною роллю** анаболічних речовин є **пришвидшення анаболізму**, що і визначає їх назву. Анаболічні стероїди (**рис. 25**) зловживаються, в основному, тими, хто хоче швидко наростити м'язеву масу, наприклад, атлетами та бодібілдерами.

Виявлено, що стероїди, в принципі, збільшують силу м'язів у жінок та стерилізованих чоловіків, але щодо нормальних чоловіків наукові дані не є однозначними. Підтвердженими на сьогодні ефектами анаболіків є:

- **збільшення маси та об'єму м'язових волокон,**
- **підвищення витривалості та загальної фізичної форми.**

Варто відмітити, що подібні результати зберігаються лише за умов регулярного приймання препаратів анаболічної дії. Причому багато з науковців підозрюють, що збільшення фізичної продуктивності та витривалості пояснюється не зростанням маси м'язів, а, скоріше, власними фізіологічними ефектами анаболіків. До того ж, дуже часто зловживання цими препаратами супроводжується підвищенням агресивності особи, що говорить про прояви також і суто психологічної дії анаболічних стероїдів на людину.

Серед побічних ефектів анаболіків вирізняються манії, невмотивована злість та роздратованість, імпульсивність, ейфорія, почуття невразливості – зрозуміло, що всі ці симптоми дуже негативно впливають на соціальні взаємодії та відносини особи. На соціально-психологічному рівні такі ефекти можуть призвести до марнотратства та прийняття на себе невиправданих ризиків та зобов'язань. У особливо важких випадках зловживання спостерігаються параноїдальні напади та галюцинації, які, однак, одразу зникають після припинення вживання анаболіків.

Під час спортивних змагань вживання анаболіків категорично заборонено і, як правило, призводить до позбавлення титулів та дискваліфікації участі у змаганнях на різні терміни, включаючи пожиттєвий. Незважаючи на суворе покарання, деякі з атлетів ігнорують заборону Міжнародного Олімпійського комітету і вживають анаболічні препарати, сподіваючись, що їх не викриють. Дякуючи цьому, анаболіки займають пальму першості серед заборонених речовин, виявлених у аналізах спортсменів. Найбільш широко вживаним серед анаболіків є похідне тестостерону – **нандролон (рис. 25, В)**.

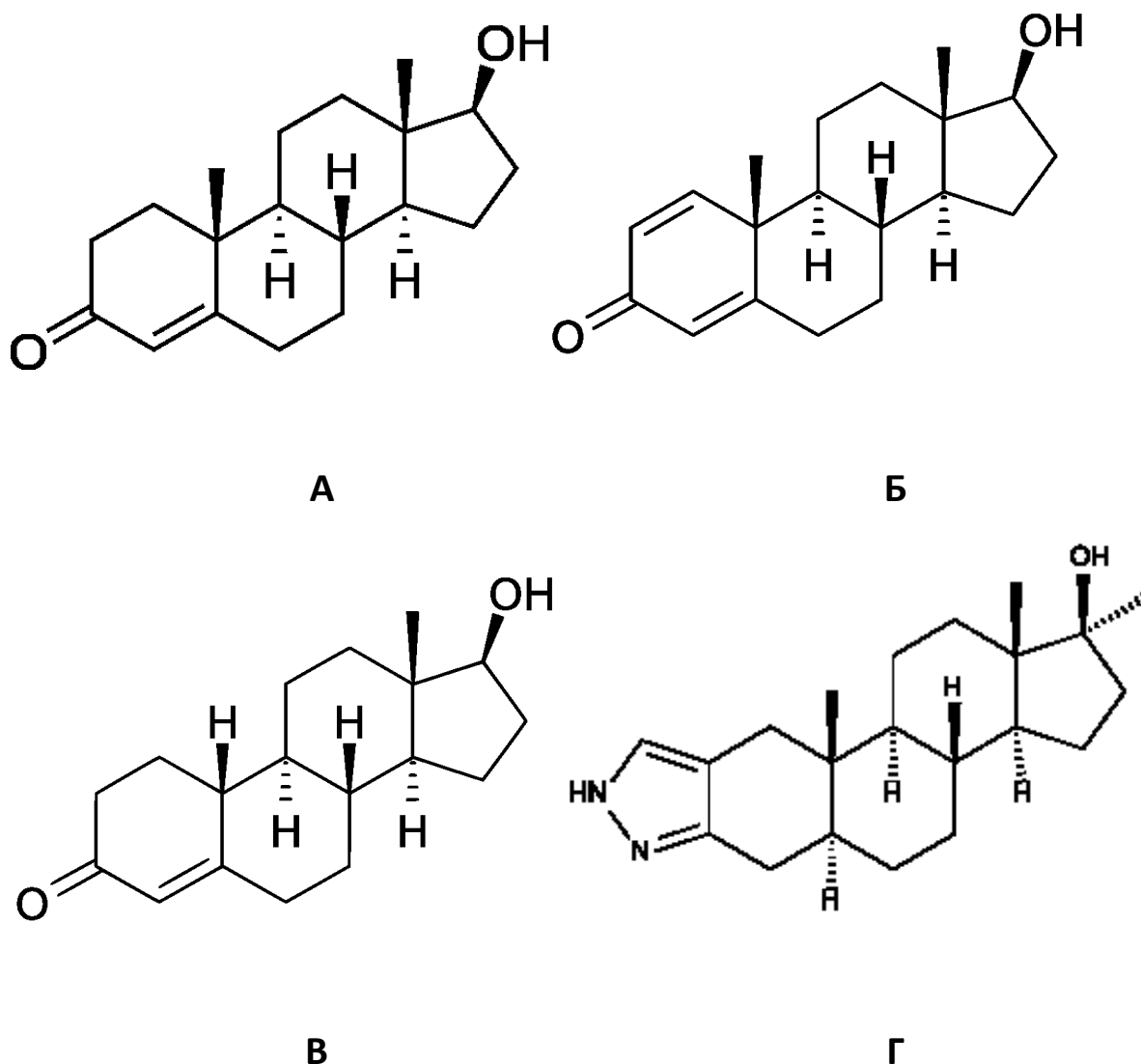


Рис. 25. Основні представники анаболічних стероїдів - тестостерон (А), болденон (Б), нандролон (В) та станозолол (Г).

Використання анаболіків у інших випадках, окрім отримання гандикапу (переваги) під час спортивних змагань, є набагато менш поширеним. Так, дослідження, проведені серед школярів різних країн Європи, показало, що анаболічними стероїдами зловживає лише 5-6% наркозалежних, до того ж, як правило, лише у комбінації з іншими видами НТР. Серед студентів вищих навчальних закладів була виявлена велика кількість людей, які пробували вживати стероїди, але все таки не перейшли на регулярне зловживання.

Майже всі анаболіки є похідними **тестостерону** – головного чоловічого статевого гормону (рис. 25, А). Саме тому анаболічні стероїди є, в основному, андрогенами, тобто, гормонами, які визначають розвиток чоловічих статевих ознак та контролюють статевий розвиток і поведінку чоловіків. Саме з цієї причини жінка, яка вживає андрогени, у якості побічних ефектів може отримати появу волосся на обличчі

або огрубіння голосу, не кажучи вже про зміни морфології статевих органів. Зловживання андрогенами у підтілковому віці часто призводить до зупинки росту та розвитку, а також до зменшення розмірів дорослої статури. Незалежно від статі, зловживання андрогенами змінює склад крові та характеризується тенденцією до затримки мінеральних речовин у організмі, що не є особливо корисним феноменом. Наприклад, підвищення концентрації натрію веде до розвитку набряків, а це небезпечно для осіб, що мають проблеми функціонування кровоносної системи.

Додаковими небажаними ефектами анаболіків є пошкодження гепатоцитів та інгібування функціональної активності печінки, а також чоловіче безпліддя та імпотенція. Тривале вживання стероїдів збільшує рівні холестеролу у крові, що призводить до звуження кровоносних судин, а це, у свою чергу, підвищує ймовірність появи серцевого нападу, ішемії та інсульту. Ситуація додатково погіршується тим, що особи, які зловживають стероїдами анаболічної дії, як правило, приймають набагато вищі дози препарату, ніж відносно безпечні у медичному плані. Для пришвидшення та збільшення ефекту оральні препарати стероїдів дуже часто пристосовують до підшкірного (імплантантного) або внутрішньосудинного введення, що є особливо небезпечним, оскільки анаболіки для орального застосування містять компоненти, які небезпечно вводити парентерально.

Залежність від анаболічних стероїдів, у принципі, цілком може розвинути, хоча і не так швидко, як у випадку інших нейротропних речовин. Симптоми абстиненції включають у себе розвиток різних депресивних станів та загальне фізичне виснаження. Було також виявлено, що вживання андрогенів вагітними жінками до певної міри маскулінізує плід.

Найвідомішими з представників анаболіків, які будуть детальніше розглянуті у відповідному розділі другої частини посібника, вважаються **болденон (рис. 25, Б), етилестренол, флуоксиместерон, метандріол, метандростенолон, метилтестостерон, нандролон (рис. 25, В), оксандролон, оксиметолон, станозолол (рис. 25, Г), тестолактон, тестостерон, тренболон.**

Галюциногени

Хоча багато з нейротропних речовин спричиняють галюцинації - депресанти, стимулятори, анаболіки, тощо - деякі з НТР є особливо ефективними у цьому відношенні, тому їх виділяють у окремий тип **галюциногенів (рис. 26).**

Взагалі, до сьогодні не існує чіткого пояснення **терміну «галюцинація»**. Основне ускладнення полягає у тому, що це визначення є достатньо широким і може у рівній

мірі характеризувати великий діапазон проявів видозміненого (уявного) відчуття реальності:

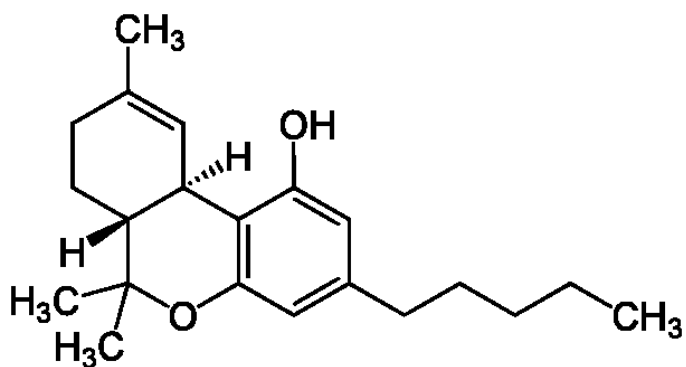
- **альтернативне сприйняття кольорів,**
- **рухливість стаціонарних об'єктів,**
- **зміну форми та природи об'єктів (наприклад, перетворення одного на інший в уяві людини, що зловживає галюциногенами),**
- **появу нових об'єктів у полі зору або після закриття очей,**
- **голосів в голові або за її межами,**
- **відчуття польоту,**
- **зміна плину часу,**
- **зміна модальності інформації, отриманої від органів чуттів (коли кольори можна почути, а запахи - побачити).**

Кожна з вищенаведених позицій, що являє собою дуже широку і різнопланову різноманітність проявів нейротропно зміненої свідомості, може цілком справедливо вважатися галюцинацією.

Більшість людей не прагнуть появи галюцинацій, особливо ті, хто звик до жорсткого контролю власних дій та сталості навколишньої ситуації. Переважна більшість людей вважає галюцинації дуже неприємними і навіть лякаючими. Хоча певні особи можуть сприймати галюцинації у якості приємних, інтригуючих і захоплюючих. Саме серед останніх і відмічаються випадки зловживання галюциногенами.

Науковий інтерес до препаратів галюциногенної дії почав виникати ще на початку XIX ст., але особливий його розквіт прийшовся на 50-60-ті роки минулого століття. Саме у той час вживання галюциногенів набуло надзвичайно широкого розповсюдження завдяки популяризації його рухами інакомислячих, наприклад, хіппі.

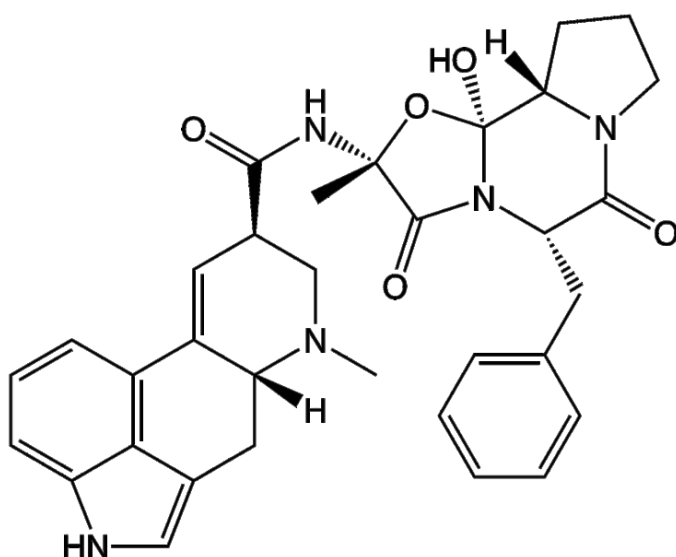
Засудження соціумом таких способів життя призвело до законних обмежень вживання та розповсюдження галюциногенів. Це, у свою чергу, значно знизило активність у плані наукових досліджень дії даних препаратів. Враховуючи це, особливо нових даних щодо дії галюциногенних препаратів на сьогодні існує дуже мало.



А



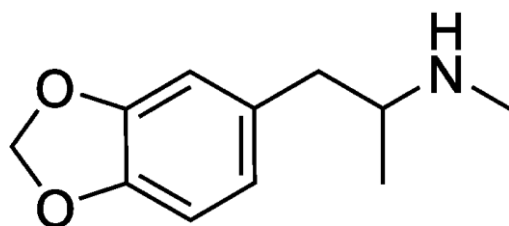
Б



В



Г



Д



Е

Рис. 26. Галюциногени. Структурна формула Δ^9 -тетрагідраканабіолу (**А**) та джерело виділення канабіноїдів – листки коноплі, у висушеному вигляді відомі, як марихуана (**Б**), структура головного алкалоїду ерготу («пурпурних ріжок») – ерготаміну (**В**) та пшеничний колосок, уражений «пурпурними ріжками» (**Г**), формула 3,4-метилendioксиметамфетаміну (МДМА) (**Д**), що є попередником ЛСД, та таблетки МДМА, відомі як «Екстазі» (**Е**).

Взагалі, галюциногени (як і у випадку опіоїдів) можна розділити на **дві групи – природні та синтетичні**. Яскравим і найбільш відомим прикладом **природних галюциногенів** є **канабіноїди**, що виділяються з рослини **коноплі** або **маріхуани** (*Cannabis sativa* L.) та **ерготамін** з гриба **ерготу** або **пурпурових ріжок** (*Claviceps purpurea*, рис. 26, А-Г), синтетичних – **3,4-метилендиоксиметамфетамін**, широко відомий як **МДМА** або «**Екстазі**» (рис. 26, Д та Е).

В цілому, **найбільш відомими представниками галюциногенів** вважаються **АЕТ**, **аманітин** та біологічно активні речовини **мухомора** (*Amanita muscaria*) та **блідої поганки** (*A. phalloides*), **алкалоїди** та інші активні речовини **беладони** (**красавки**, *Atropa belladonna*), **дурману** (*Datura stramonium*), **буфотенін**, **DET**, **DMT**, **DOB**, **DOM**, **дронабінол**, **ерготамін** (рис. 26, В) та інші активні речовини **ерготу** (*Claviceps purpurea*), **ібогаїн**, **LSD**, біологічно активні речовини **маріхуани** (*Cannabis sativa* L.) – **канабіноїди**, (наприклад, **Δ9-тетрагідроканабінол**, рис. 26, А), **MDA**, **MDEA**, **MDMA** (більш відомий як «**Екстазі**», рис. 26, Д), **мескалін**, біологічно активні сполуки рослин родини **в'юнкових** (*Convolvulaceae*, родів *Calystegia*, *Convolvulus*, *Ipomoea*, *Merremia*, *Rivea*, *Astripomoea*, *Operculina*, *Stictocardia*, *Argyreia*, та *Lepistemon*), нейротропні речовини **мускатного горіха** або **мускатного дерева** (*Myristica fragrans*, **мускатник духм'яний**), **алкалоїди**, та, нарешті, активні речовини **кактусу пейоту** або **лофофори Уільямса** (*Lophophora williamsii*), **псилоцибін**, **2С-В**, **яг**.

Інгалянти

Значна кількість дослідників вважає нейротропні речовини типу інгалянтів депресантами. Більше того, переважна більшість інгалянтів має галюциногенні властивості. Втім, ці нейротропні речовини, які є дуже різномірною за будовою і ефектами на організм групою, відносять до окремого класу НТР (**рис. 27**). І це можна пояснити декількома основними причинами:

- **По-перше**, інгалянти, як це не парадоксально, є найбільш доступними і водночас найбільш небезпечними з відомих на сьогодні НТР. Серед речовин цього типу просто немає субстанцій з певним безпечним або медично схваленим рівнем дозування, як у випадку, наприклад, депресантів або стимуляторів. Усі інгалянти без винятку є шкідливими у будь-якій кількості, і вже цей факт є підставою вважати їх окремим типом нейротропних речовин.
- **По-друге**, інгалянти, як правило, використовуються у газоподібній формі і вживаються через дихальні шляхи завдяки процесу вдихання або інгаляції, звідки, власне, і отримали свою назву. Такий спосіб введення значно

відрізняється від звичайного паління, або навіть перорального вживання твердих або рідких препаратів НТР. Подібний вид вживання є ексклюзивним лише для інгалянтів, що, знову ж таки, переводить ці речовини до окремої групи нейтротропних сполук.

- **По-третє**, до зловживання інгалянтами вдаються, в основному, молодші особи (як правило – підлітки чоловічої статі), що, знову ж, таки, відрізняє інгалянти від інших НТР за ознакою суб'єктів вживання.

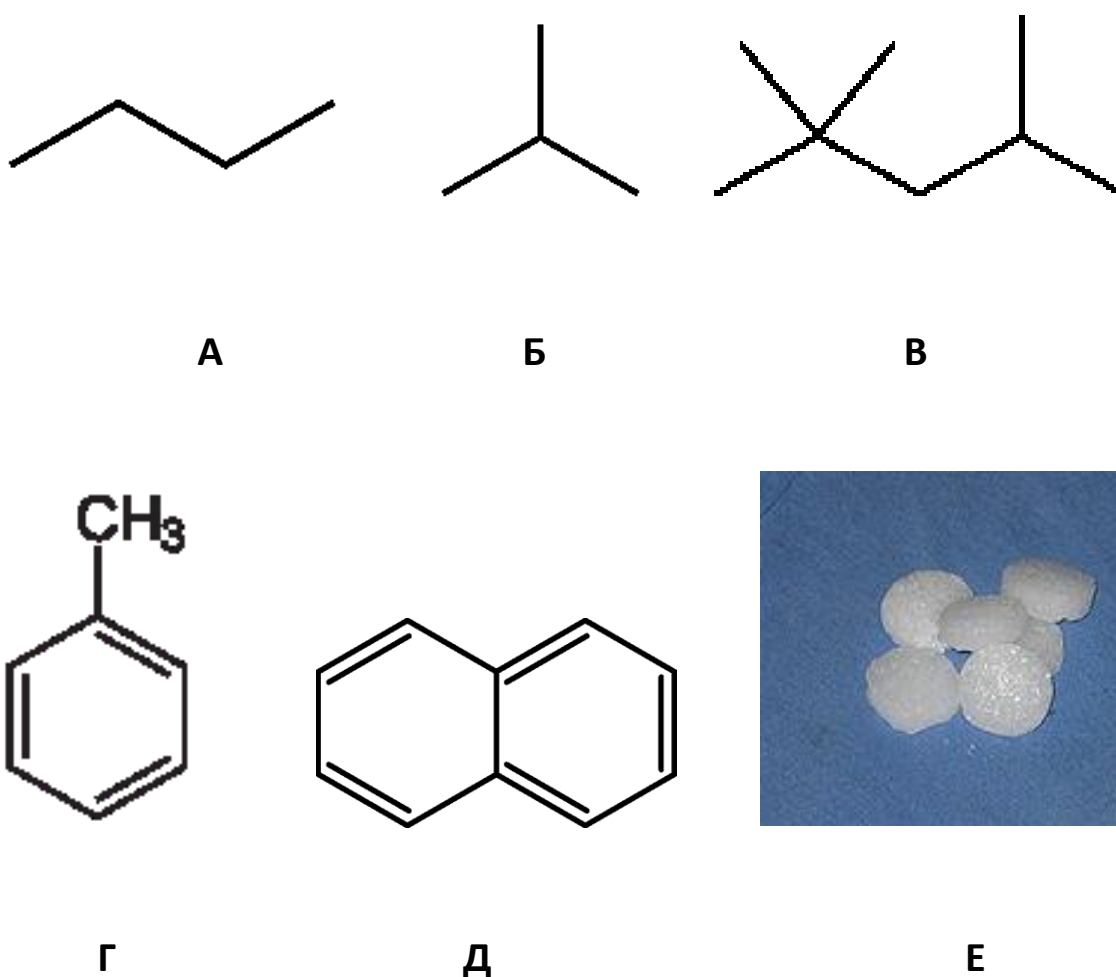


Рис. 27. Основні представники інгалянтів – бутан (**А**), ізобутан (**Б**), ізооктан, або 2,2,4 – триметилпентан (**В**), толуол (**Г**) та нафталін (**Д**), а також фото нафталінових «кульок» (**Е**).

Ще одним особливим фактором дії інгалянтів є величина їх ефективної дози. Для багатьох з цих речовин навіть мінімальна їх кількість здатна викликати потрібний рекреаційний ефект, але така кількість, як правило, є небезпечно близькою до летальної. Саме тому серед наркоманів, що зловживають інгалянтами, число фатальних випадків через передозування є надзвичайно великим. Додатковими

особливостями вживання інгалянтів є несумісність їх ефектів з додатковим фізичним навантаженням, що, на щастя, робить майже неможливим їх використання у клубах та на вечірках.

Зі зловживанням інгалянтами пов'язана ціла низка негативних особливостей. Так, більшість з цих речовин, є легкозаймистими речовинами, що дуже часто призводить до додаткових, не пов'язаних з фізіологічними ефектами, уражень. Деякі з осіб, що зловживають інгалянтами, під час рекреаційного використання цих речовин виявляються настільки «одурманеними», що буквально душать себе, приймаючи препарат способом, що виключає постачання свіжого кисню. Тривале зловживання інгалянтами, як правило, призводить до тяжких пошкоджень нервової системи, пов'язаних з труднощами виконання та контролю рухів верхніх та нижніх кінцівок, а також значним діапазоном психічних розладів, що сильно ускладнює соціальне існування особи та може призвести до майже повної її ізоляції.

Як правило, дорослі люди (навіть наркомани) уникають вживання інгалянтів, за винятком ситуації повного розпачу та зневіри, тотального психологічного дискомфорту, а також у випадку повної недоступності інших нейротропних речовин. Однією з основних причин активного вживання інгалянтів підлітками є відносна недоступність для них алкоголю, тютюну або інших НТР у порівнянні з наявністю таких можливостей у дорослих. Як показують певні дослідження, зловживання інгалянтами, такими як бензин, бутан або клей, у більшості випадків пов'язане з ускладненим дитинством, недостатністю уваги з боку батьків або частковою чи повною відсутністю останніх, (неповні сім'ї, сироти), агресивними відносинами у сімейному житті, низьким соціально-економічним статусом, тяжкими емоційними, психологічними та кримінальними проблемами. Психологічні тести осіб, що зловживають інгалянтами, показали імпульсивність, роздратованість та повну відсутність поваги до оточуючих.

Найвідомішими серед нейротропних речовин типу інгалянтів є **бутан** (рис. 27, А), **ізобутан** (рис. 27, Б), **діетиловий ефір**, **ізооктан** (рис. 27, В), **фреон**, **бензин**, **нафталін** (рис. 27, Д), **нітрит**, **оксид азоту**, **ТСЕ**, **толуол** (рис. 27, Г).

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Rosalyn Carson-De Witt, et al. Encyclopaedia of Drugs, Alcohol & Addictive Behavior. Second Edition. - Macmillan Reference USA, 2001. - 4 Vol., 1900 pp.
2. Kishan Gopal Ramawat, Jean-Michel Mérillon. Bioactive Molecules and Medicinal Plants. – Springer-Verlag, 2008. – 391 pp.
3. Steven B. Karch. Drug Abuse Handbook. – CRC Press, 2007. – 1286 pp.
4. Jack P. Uetrecht, William Trager. Drug Metabolism: Medical and Enzymatic Aspects. – Informa Healthcare, 2007. – 189 pp.
5. Richard Lawrence Miller. The Encyclopaedia of Addictive Drugs. – Greenwood Press, 2002. – 500 pp.
6. Costas Ioannides. Enzyme Systems That Metabolise Drugs and Other Xenobiotics. – John Wiley and Sons, 2002. – 589 pp.
7. Rafael Maldonado. Molecular Biology of Drug Addiction. – Humana Press, 2003. – 358 pp.
8. Annette Gilchrist. GPRS Molecular Pharmacology and Drug Targeting. - John Wiley and Sons, 2010. – 538 pp.
9. John Timbrell. Principles of Biochemical Toxicology. – Taylor & Francis, 2000. – 405 pp.
10. John C. M. Brust. Neurological Aspects of Substance Abuse. – Elsevier, 2004. – 475 pp.
11. Esther Gwinnell, Christine Adamec. The Encyclopaedia of Drug Abuse. – Facts on File, 2008. – 417 pp.
12. Howard Abadinsky. Drug Use and Abuse - A Comprehensive Introduction. – Wadsworth Cengage Learning, 2010. – 497 pp.
13. John Q. Wang. Drugs of Abuse: Neurological Reviews and Protocols. – Humana Press, 2010. – 467 pp.
14. Michael J. Kuhar, Howard Liddle. Drugs of Abuse. – Marshall Cavendish Reference, 2012. – 321 pp.
15. Stephen A. Maisto, Mark Galizio, Gerrard J. Connors. Drug Use and Abuse. - Wadsworth Cengage Learning, 2011. – 510 pp.
16. Stephen B. Karch. Neurochemistry of Abused Drugs. – CRC Press, 2008. – 164 pp.
17. Thomas Nordegren. The A-Z Encyclopedia of Alcohol and Drug Abuse. - Brown Walker Press, 2002. – 684 pp.