

Природа, факторы и механизмы формирования зависимости от психоактивных соединений

ВОРОБЬЕВА Т.М.

д.б.н., проф., руководитель лаборатории нейрофизиологии и иммунологии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

Изложены современные представления о факторах риска, нейрофизиологических и нейрохимических механизмах развития зависимости от психоактивных соединений на основе анализа результатов и данных литературы. Представлены экспериментальные доказательства ведущей роли этих механизмов эмоциогенного мозга и изменений в их нейромедиаторном обеспечении.

Формирование зависимости от психоактивных соединений — одна из важных медико-биологических проблем в большинстве стран мира. Быстрое формирование аддикций среди подростков, отсутствие эффективных, лекарственных средств или их кратковременное действие, при котором купируется физическая зависимость, но не психическая, а также нередко вторичная наркогенность диктуют необходимость изучения механизмов их возникновения и развития.

В настоящее время накоплена избыточная информация, маскирующая сущность и затрудняющая выделение главного в этой проблеме. Вне внимания медиков и биологов остается тот факт, что развитие приобретенных мотиваций происходит на фоне сенсibilизации огромным количеством многообразных химических соединений и экологический императив накладывает отпечаток на императив психологический.

В 1860-м году И.М.Сеченов своей докторской диссертацией «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения», предвосхитив на многие десятилетия вперед актуальность проблемы, заложил основы ее физико-химического и биофизического направления. Рассматривая «различные желания и наслаждения, сферу страстей как психические рефлексы с усиленным концом», И.М. Сеченов считал, что все это служит сохранению целостности организма, избеганию вредных внешних влияний и стремлению к удержанию «приятных, полезных». Затем И.П.Павлов, исследуя влияние алкоголя на собственный мозг, отмечал, что в его употреблении есть «произвольное желание», однако, его влияние на ассоциативные процессы, память, произвольные движения «пагубны».

В течение многих лет мы, проводя собственные исследования и анализируя данные литературы, пытались разобраться, что же собой представляют с нейробиологических позиций эйфория, комфорт, удовольствие и удовлетворенность, реализующие психологическую самодостаточность человека, каков нейробиологический субстрат этих феноменов и сделали выводы о причинах саморазрушающего стремления к экзогенным веществам, удовлетворяющим поиск и достижение измененного состояния сознания, кайфа [1, 2, 3, 4], либо ухода в пассивную защиту [5].

Являясь по своей сути психофизиологическим феноменом, требующим психологической коррекции, вторично приобретенные мотивации в сравнении с первичными, генетически обусловленными, имеют тот же нейробиологический фундамент, лежащий в основе их инициации и развития. Опираясь на доминирующие в отечественной литературе концепции о природе нормальных влечений (мотиваций), можно с тех же позиций рассматривать и

приобретенные влечения, которые отличаются не своей сущностью, а неестественной направленностью, приводящей к ненормальному поведению. Если влечение — это внутреннее состояние, чувство (голода, жажды и др.), вызывающее поведение, направленное на его ликвидацию и получение удовлетворения, то потребность формируется при сдвигах гомеостаза, в связи с чем возникает необходимость в их устранении. Устранение потребности, а вместе с ней и влечения дает удовлетворение, которое сопровождается чувственным переживанием — положительной эмоцией.

Существуют влечения первичные, врожденные и приобретенные, к примеру, погоня за удовольствиями, достигаемыми любыми путями и способами. Сейчас существование удовольствия, как самостоятельного явления, не вызывает ни у кого из исследователей сомнений. Есть в мозгу эмоциональные модели, которые отражают ценность событий, например, потребность в искусстве, играх, если они заряжают эмоциями; есть удовольствие от новизны, удовольствие от познавательной деятельности, иными словами, имеется особый вид биологических и высших психических мотиваций — влечение к положительным эмоциям. Потребность в них во все времена существования человечества была важна так же, как и потребность в еде, питье, продлении рода. К числу таких потребностей, сопряженных с сильными положительными эмоциями, которые достигают уровня страсти, относятся спорт, хобби, различные игры и прием алкоголя, морфин-содержащих средств, психостимуляторов и летучих органических соединений (ЛОС), как искусственный способ создания равновесного эмоционального состояния, в случаях, когда имеет место депривация естественных высших (психических) и биологических (примитивных) мотиваций или получения кайфа - запредельной положительной эмоции, сопряженной с измененным состоянием сознания. Следует подчеркнуть, что влечение к положительным эмоциям — базисная мотивационная система [6].

Яркими проявлениями влечения к положительным эмоциям являются реакция самостимуляции мозга, открытая J.Olds, P.Milner [7], и открытая позже реакция самовведения морфинсодержащих веществ. Прием же веществ, вызывающих активацию в системе подкрепления и создающих состояние кайфа, нарушает гомеостаз организма, что приводит к метаболическому стрессу. Формирование новой функциональной системы поведения, нового рефлекса цели, который направлен на поиск и потребление веществ, переход на новый тип нейроадаптации, биологической по своей сущности, зависит от нервного субстрата, санкционирующего успешность взаимодействия внутренней потребности организма с ее дости-

жением. При этом происходит экстренная мобилизация функциональных возможностей организма, что способствует формированию матрицы долгосрочной памяти и развитию «устойчивого патологического состояния» по Н.П. Бехтеревой, так называемого состояния актуального «наркотического гомеостаза».

Нервным субстратом, который определяет внутреннее состояние организма и контролирует фундаментальные характеристики поведения, являются эмоциогенные системы мозга — системы положительного и отрицательного подкрепления [8, 9, 10], которые в процессе эволюции совершенствовались и достигли уровня сложноорганизованных иерархических систем, включающих ретикуло-гипоталамические, мезостриарные и лимбико-неокортикальные уровни мозговой организации [9]. Данные представлены на рис. 1.

Скорость возникновения влечения к психоактивным соединениям зависит от стресса, так как психоактивные соединения обладают стрессопротекторными свойствами. Так, при информационном неврозе увеличивается употребление алкоголя, который нормализует плотность бензодиазепиновых рецепторов [11]. Эмоциональный стресс стимулирует быстрое пристрастие к опиоидам, что показано в опытах с самовведением морфина и этанола животными, ранее не встречавшимися с этими препаратами. Одним из важных факторов, инициирующих влечение к алкоголю, является нарушение базисных функций: цикла сон — бодрствование [12]. Имеет значение наследственная предрасположенность к алкоголизму и родовая память на эйфоризирующее действие этанола [13, 14]. Существует точка зрения, что генотип может быть специфической детерминантой поведения, направленного на употребление опийсодержащих соединений. Генетическая характеристика эндорфиноопиоидных систем может влиять на развитие влечений к этанолу, а состояние врожденного дефицита опиоидной активности представляет собой «насильственную абстиненцию» [15], что позволяет говорить о существовании системы эндогенной наркотизации

[5, 16]. Низкая активность эндогенных опиоидов обуславливает меньшую уязвимость к развитию зависимости.

Врожденная мотивация к потреблению психоактивных соединений обусловлена и низкой активностью мозговой системы положительной системы положительного эмоционального подкрепления, что нарушает равновесный эмоциональный фонд.

У индивидуумов, склонных к быстрому формированию алкогольной мотивации, низкая врожденная активность дофамин-гидроксилазы. У склонных к употреблению алкоголя и морфинсодержащих соединений животных низкий уровень катехоламинов и эндогенных опиоидов. По-видимому, универсальное свойство психоактивных соединений — восполнять этот функционально-медиаторный дефицит в системе положительного эмоционального подкрепления. В числе факторов, способствующих быстрому формированию вторичных мотиваций, могут быть врожденные аномалии развития мозга, последствия ЧМТ, воздействия ингалянтов, психоактивных веществ во время гестационного периода, уменьшение массы тела, ограничение питания, социальная изоляция в микроокружении или доминирующее положение в иерархии отношений «изобильная среда». Последняя повышает чувствительность к морфину. Важным фактором в развитии зависимости от психоактивных соединений является чрезмерное стремление к эмоциональным контактам, снижение побудительной силы мотивов личности и возникновение на этой основе необходимости заполнения ее дефектов, что приводит к возрастанию импульсивных желаний. При этом смена мотивационных установок происходит почти на подсознательном уровне. Желание попробовать психоактивное соединение стимулируется окружающей средой и связано с информированностью об их «потрясающих эффектах». Недавно возникло понятие *социальная энцефалопатия* — стойкое снижение психических функций, связанное с отсутствием социально-экономических и социально-психологических условий для развития и становления личности, отсутствие значимых

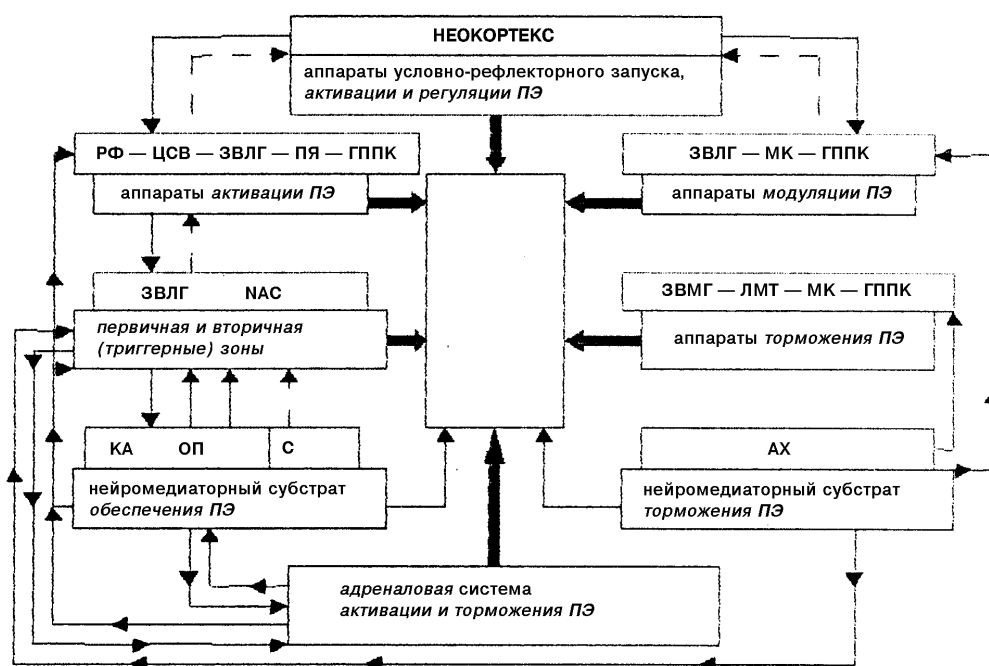


Рис. 1. Блок-схема системной организации механизмов влечения к положительным эмоциям. ЦСВ — центральное серое вещество; МК — миндалевидный комплекс; ГППК — гиппокамп; ЗВЛГ — задний вентролатеральный гипоталамус; НАС — nucleus accumbens; ОП — опиоидные пептиды; ПЭ — положительные эмоции; С — серотонин; ПЯ — переднее ядро таламуса; ДМ — дорзомедиальное ядро таламуса; КА — катехоламины; АХ — ацетилхолин; РФ — ретикулярная формация;

интересов (вершина айсберга), нежеланием значиться в этом мире, несозревание личности подростка, когда весь духовный и интеллектуальный потенциал не приобретает смысла [4]. Возникло и понятие *социального стресса* — ответственность лидеров за благополучие руководимого ими коллектива. Ясно, что это также можно причислить к факторам риска развития влечений к психоактивным соединениям. Накоплен большой экспериментальный материал, подтверждающий, что именно эмоциогенные структуры мозга инициируют возникновение вторично приобретенных мотиваций к психоактивным соединениям, а их сложная морфо-функциональная организация является матрицей построения функциональной системы влечения к психоактивным соединениям и зависимости от них. В эксперименте нами было доказано, что действительно первой структурой, которая отвечает на введение этанола, является латеральный гипоталамус — важная структура эмоциогенного мозга [6], это нашло подтверждение в исследованиях [17]. Точно так же данная структура мозга первой включается в реакцию на лишение очередной дозы этанола. Будучи «центром» пищевой и питьевой мотивации, а также надмодальностью мотивации влечения к положительной эмоции латеральный гипоталамус выполняет функцию инициирующего звена в механизмах запуска патологической интеграции не только к алкоголю, но и к опиоидам [18,19]. Было показано, что вентромедиальные ядра гипоталамуса также принимают участие в формировании алкогольной мотивации. Являясь «центром» агрессии, они включают мотивацию к алкоголю для выравнивания эмоционального гомеостаза. Разрушение этих ядер гипоталамуса купирует состояние абстиненции. Убедительным доказательством участия эмоциогенных зон гипоталамуса в возникновении приобретенных мотиваций являются результаты исследований Т.М. Сулимы (1985) и В.В. Романюк (1999), проведенных в Харьковском институте неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины. На нейрональном уровне ими было показано, что в условиях лишения этанола или мор-

фина нейроны вентромедиальных ядер гипоталамуса крыс разряжаются пачечным ритмом, являющимся электрофизиологическим коррелятом «оборванных мотиваций» [10]. Подавление этого пачечного ритма возможно воздействием очередной дозы этанола или морфина; в латеральном гипоталамусе нейроны разряжаются ритмично. Эти результаты исследования нейрональных механизмов ответа латерального гипоталамуса на введение психоактивных соединений убеждают в том, что они являются инициирующими в возникновении влечения к этанолу и морфину, а затем включаются в обеспечение целостного мотивационного поведения другие активирующие подсистемы (ретикулярная формация среднего мозга — центральное серое вещество вокруг Сильвиева водопровода — задний гипоталамус) и тормозная, модулирующая подсистема, формируемая собственно лимбическими эмоциогенными структурами (гипокамп — миндалевидный комплекс — септум). Лобно-фронтальные отделы неокортекса выполняют пусковую, регулирующую и тормозную функции (рис. 2, 3).

Такая сложная архитектура мозговых структур, которая составляет систему подкрепляющих эффектов психоактивных соединений, подтверждена и дополнена данными литературы. Существует доказательство того, что в структурно — функциональную систему организации подкрепляющих эффектов психоактивных соединений (этанола, морфина, кокаина, морфиноподобных соединений кустарного производства), входят вентральная сегментальная область (в основном мезэнцефалическая ретикулярная формация), центральное серое вещество вокруг Сильвиева водопровода, медиальный пучок переднего мозга, пронизывающий латеральные ядра гипоталамуса, голубоватое пятно, септум, паратениальные ядра гипоталамуса, nucleus accumbens, гиппокамп, миндалевидный комплекс, лобно-фронтальная кора — «корковый конечный путь лимбической системы» по К. Прибрамму [15, 19]. Особого внимания заслуживают работы, в которых показана роль прилежащего ядра n. accumbens в ней-

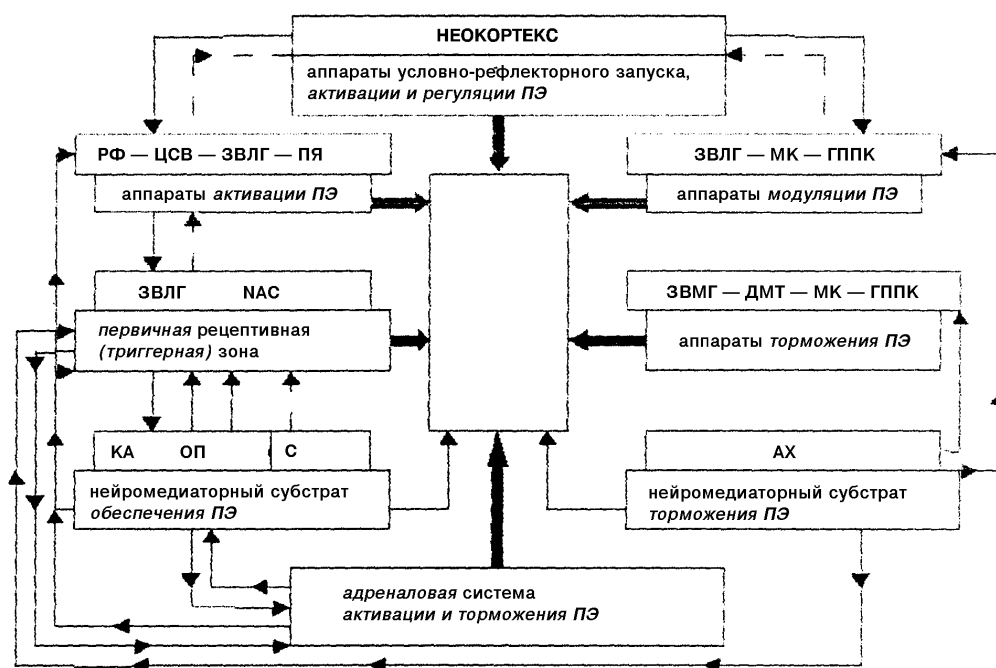


Рис. 2. Блок-схема системной организации механизмов влечения к алкоголю.
ЦСВ — центральное серое вещество; МК — миндалевидный комплекс; ГППК — гиппокамп; ЗВЛГ — задний вентролатеральный гипоталамус; НАС — nucleus accumbens; ОП — опиоидные пептиды; ПЭ — положительные эмоции; С — серотонин; ПЯ — переднее ядро таламуса; ДМТ — дорзомедиальное ядро таламуса; КА — катехоламины; АХ — ацетилхолин; РФ — ретикулярная формация

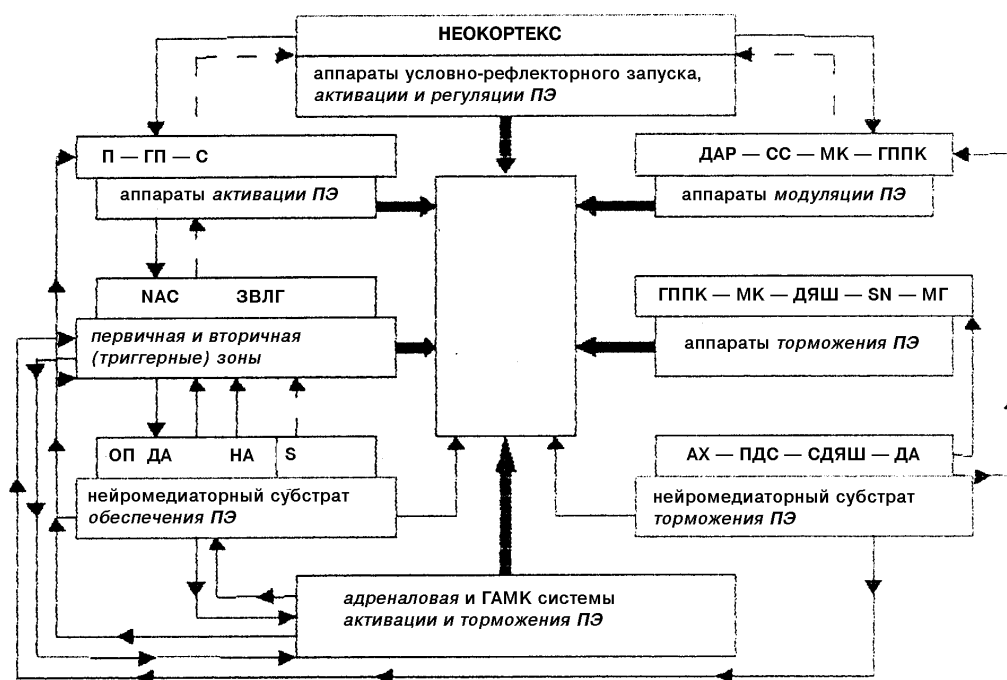


Рис. 3. Блок-схема системной организации механизмов приобретенных мотиваций к морфиносо-держажим соединениям.

ЦСВ — центральное серое вещество; МК — миндалевидный комплекс; ГППК — гиппокамп; ЗВЛГ — задний вентролатеральный гипоталамус; НАС — nucleus accumbens; ОП — опиоидные пептиды; ПЭ — положительные эмоции; С — серотонин; ПЯ — переднее ядро таламуса; ДМТ — дорзомедиальное ядро таламуса; КА — катехоламины; АХ — ацетилхолин; РФ — ретикулярная формация

рофизиологических механизмах аддикций. Это образование лимбического мозга является исключительно важным в механизмах морфинной зависимости. Отмечена интересная закономерность: снижение содержания дофамина в этом ядре связано с дефицитом положительных эмоций и быстрым формированием влечения к этанолу, то есть механизмом подкрепляющих влияний морфина может быть не только латеральный гипоталамус, но и п. accumbens.

В последнее время активно изучаются такие важные аспекты проблемы приобретенных мотиваций как механизмы влечения к ЛОС, что обусловлено стремительным ростом подростковых аддикций. В связи с ограничением применения традиционных психоактивных веществ распространилось курение конопли, нюхание паров полимеров и растворителей, которые непосредственно влияют на обонятельный анализатор, дают быстрый эйфоризирующий эффект. Обонятельный анализатор является узловым звеном в организации сложных форм поведения: механизмов формирования потребностей, мотиваций и эмоций. В секрете обонятельного эпителия растворяются пахучие соединения, что обуславливает их узнавание рецепторами и закрепление «в обонятельной памяти» эйфоризирующего действия ЛОС. Обонятельный анализатор имеет прямые связи с префронтальной корой, гиппокампом, миндалевидным комплексом, передает сигналы в лимбическую эмоциогенную систему, которая является нервным субстратом мотиваций к этанолу, морфину, опиоидосодержащим соединениям. Нашими исследованиями показано, что пусковыми звеньями в развитии влечения к ЛОС являются *рабочие ансамбли*: медиальная обонятельная область — миндалевидный комплекс или миндалевидный комплекс — медиальная обонятельная область (рис.4). В отличие от инициирующих механизмов построения системы влечения к этанолу, морфину, морфинсодержащим соединениям латеральный гипоталамус не принимает участия в инициации влечения к ЛОС и только на последующих этапах включается вместе с гиппокампом.

Лобно-фронтальная кора как в формировании этого влечения, так и при абстинентном синдроме включается последней, а затем реализует их по механизмам условно-рефлекторной памяти. Судя по реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, классическая мозговая система позитивного подкрепления также включается в интеграцию механизмов влечения к ЛОС [19]. Таким образом, несмотря на общий принцип построения структурно-функциональной организации подкрепляющих эффектов психоактивных соединений следует признать, что в мозгу существуют различные подкрепляющие системы, основным отличием структурно-функциональной организации которых являются разные пусковые звенья (гипоталамус, п. accumbens, медиальная обонятельная область или миндалевидный комплекс), а также неоднородность основных структурных блоков интеграции влечения к психоактивным соединениям. Так, подсистема активации: ретикулярная формация — центральное серое вещество — задний латеральный гипоталамус; подсистемы модуляции и торможения: гиппокамп — миндалевидный комплекс — септум — составляют основные блоки функциональной системы при алкогольной мотивации. Подсистемы активации: вентральная сегментальная область — центральное серое вещество — латеральный гипоталамус — неспецифическая таламическая система; подсистемы модуляции и торможения: гиппокамп — септум — основные блоки функциональной системы влечения к морфинсодержащим соединениям. Подсистемами активации в механизмах влечения к ЛОС являются: медиальная обонятельная область — миндалевидный комплекс — гиппокамп; а подсистемами торможения: субстанция nigra — дорзальные ядра шва и преоптическая область. В различных системах подкрепляющих эффектов психоактивных соединений новая кора выполняет функцию регулирующего пускового и тормозного условно-рефлекторного механизмов.

Интересно, что топография основных медиаторов в мозгу совпадает с топографией лимбических эмоциогенных структур мозга, формирующих системы подкрепляю-

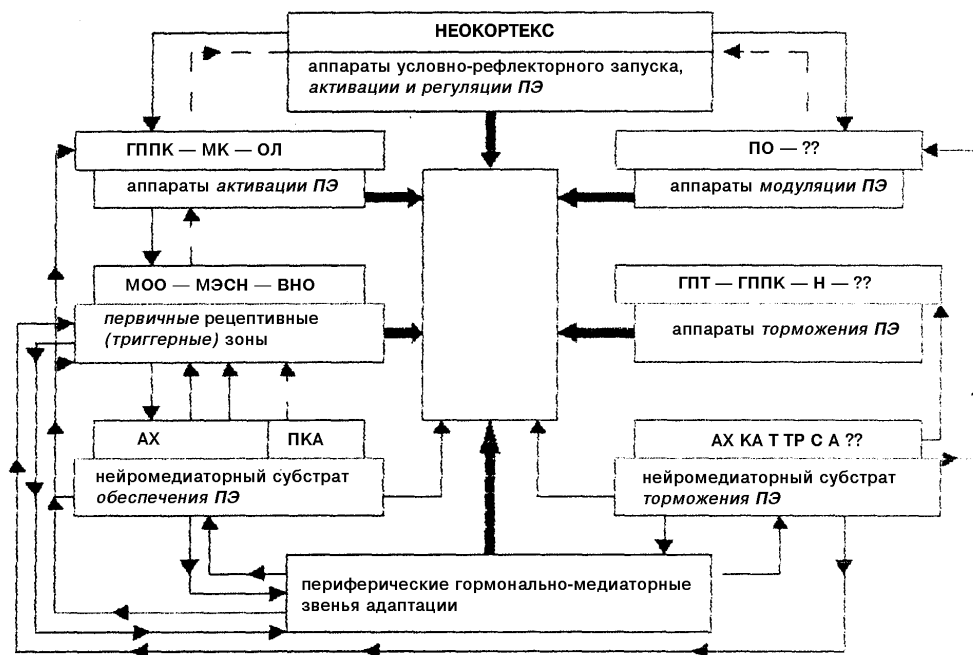


Рис. 4. Блок-схема системной организации механизмов влечения к летучим органическим соединениям (на примере влечения к ацетону).
ЦСВ — центральное серое вещество; МК — миндалевидный комплекс; ГППК — гиппокамп; ЗВЛГ — задний вентролатеральный гипоталамус; НАС — nucleus accumbens; ОП — опиоидные пептиды; ПЭ — положительные эмоции; С — серотонин; ПЯ — переднее ядро таламуса; ДМТ — дорзомедиальное ядро таламуса; КА — катехоламины; АХ — ацетилхолин; РФ — ретикулярная формация

ших эффектов психоактивных соединений. Так, значительное место в нейромедиаторных механизмах обеспечения алкогольной мотивации занимает нарушение метаболизма биогенных моноаминов — катехоламинов, серотонина и их содержания в различных структурах мозговой системы позитивного подкрепления [4,21]. Доказано, что алкоголь ускоряет выброс норадреналина из гипоталамуса и других эмоциогенных структур лимбической системы мозга и активирует его разрушение. Компенсаторный эффект проявляется в увеличении активности ферментов синтеза норадреналина, то есть происходит повышенный кругооборот медиатора. В условиях лишения алкоголя процесс высвобождения норадреналина из депо и его расход нормализуются, а активность ферментов, его синтезирующих, остается высокой, в связи с чем синтез норадреналина ускорен, при этом в эмоциогенной лимбической системе происходит накопление дофамина [22]. В формировании абстинентного синдрома принимает участие периферическое звено симпато-адреналовой системы, отмечена при этом высокая экскреция адреналина [21], как защитный механизм, предотвращающий истощение мозгового норадреналина и мобилизирующий адаптационно-трофические процессы организма. Адреналэктомия же потенцирует влечение к этанолу и морфину [36]. В состоянии длительного лишения этанола в гипоталамусе происходит нарушение баланса между катехоламинами и продуктами их окислительного дезаминирования, метоксирования, накапливаются продукты превращения норадреналина, снижается уровень дофамина. Введение же очередной дозы этанола приближает уровни норадреналина и адреналина к контрольным, восстанавливает функции серотониновых, дофаминовых и опиатных рецепторов [23].

В механизмах устойчивости к формированию алкогольной мотивации важное значение имеет серотонин [24]. Повышение тонуса серотонинергической системы путем направленных фармакологических воздействий купирует алкогольный абстинентный синдром, снижает потребление этанола, нормализует эмоциональный гомеостаз. Такие эффекты непосредственно связаны с влиянием серотонина на

систему положительного эмоционального подкрепления [25]. У крыс с быстрым формированием влечения к этанолу наряду со снижением серотонина в дорзальных ядрах шва снижено содержание дофамина в ретикулярной формации среднего мозга, что указывает на то, что в механизмах влечения к алкоголю исключительное значение имеет содержание этих медиаторов в активирующей неспецифической системе мозга [26,27]. При алкоголизации, а также интоксикации ЛОС снижено содержание ацетилхолина в мозгу, крови, особенно при абстиненции. Этанол, угнетающий активность холинэстеразы, ведет к накоплению ацетилхолина. Однако, это накопление временное, за которым следует его ускоренный распад и необходимость следующего введения этанола для стимуляции холинэргических процессов [1].

Описан феномен усиления потребления этанола крысами при направленной активации ГАМК-системы в области дорзальных ядер шва путем канюлирования агонистов и антагонистов ГАМК-рецепторов. Антагонисты ГАМК и агонисты бензодиазепиновых рецепторов снижают алкогольную и морфинную активацию [28].

В нейромедиаторных механизмах формирования аддикций непременно участвуют эндогенные нейропептиды [28]. Как известно, они локализованы в терминалях задних корешков и в интернейронах задних рогов спинного мозга, ядрах таламуса, центральном сером веществе, гипоталамусе, миндалевидном комплексе, зоне септума, меньше в ретикулярной формации среднего мозга. Выделены эндогенные морфиноподобные вещества — олигопептиды, получившие название эндорфинов (С-фрагмент гипофизарного гормона — липотропина и энкефалинов (N — концевой участок С-фрагмента гипофизарного гормона — липотропина), которые вырабатываются в гипофизе, гипоталамусе, центральном сером веществе, черной субстанции и локализируются в синапсоматической фракции нейронов, что позволяет отнести их к нейромедиаторам [29]. Выделены нейропептиды сна, памяти и боли. Эти пептиды взаимодействуют с опиатными рецепторами — узловыми в действии морфина. Концепция опиатных рецепторов была создана на основе структурно-

го сходства между всеми веществами, действия которых подобны действию опия [30]. Существуют различные типы опиоидных рецепторов. Все они связаны с трансмембранным белком G. Существует связь между этанолом и опиоидами. Обнаружено, что при конденсации ацетальдегида (метаболита этанола) и биогенных аминов образуются тетрагидроизохинолины, обладающие опиоидными эффектами [31]. Длительное самостоятельное введение этанола вызывает образование этих тетрагидроизохинолинов. Участие эндогенных опиоидных систем в подкрепляющем действии этанола и пристрастия к нему подтверждено при использовании опиоидных агонистов и антагонистов. Опиоидные антагонисты налтрексон и налоксон уменьшают прием этанола, блокируют его самостоятельное введение, отмечается торможение приема алкоголя под действием опиоидов происходит при его употреблении, а также при алкогольной абстиненции. Они образуются при длительном введении этанола.

Выдвинуты две теории злоупотребления этанолом:

первая — этанол-опиоидного дефицита, который активизирует внутриопиоидную систему;

вторая теория — опиоидного избытка — чрезмерная опиоидная активность приводит к усилению влечения к алкоголю и повышению его потребления. Обе теории могут быть объяснены в контексте «опиоидной компенсации». Состояние избыточной активности опиоидных рецепторов, например после воздействия морфина, уменьшает потребление этанола. Состояние дефицита опиоидной активности может представлять собой «насильственную абстиненцию». Влечение к алкоголю и возобновление привычки опосредованно через опиоидную систему. Эндогенные опиоиды выбрасываются в лимбические структуры (миндалевидный комплекс, гиппокамп, ретикулярную формацию среднего мозга) при повышении, а не снижении влечения к этанолу. Опиоиды задействованы при формировании чувствительности к подкрепляющему действию лекарств, психоактивных соединений, опосредуются рецепторами. При этом вентральная сегментальная область модулирует влияния эндогенных опиоидов на подкрепляющее действие лекарств. Важно знать, что опиоидные системы участвуют в подкреплении, оказывая модулирующий, а не вознаграждающий эффект влияния морфина, опосредуются через п. *assumbens*, латеральный гипоталамус, центральное серое вещество, гиппокамп, медиальную преоптическую область, педункулопонтинное ядро.

В подкрепляющих свойствах психоактивных соединений и лекарственной зависимости наиболее значим дофамин и мезокортиколимбическая дофаминергическая система. Доказано участие дофамина в подкреплении — это усиленный его выброс п. *assumbens* под влиянием опиоидов и повышение самовведения опиоидсодержащих веществ. Опиоиды стимулируют дофамин-мезокортиколимбическую дофаминовую систему. Однако, роль дофаминергических систем головного мозга в опиоидной зависимости четко не определена [32]. Дофаминергические механизмы задействованы в большей степени при формировании условных реакций и в мотивационных процессах, связанных с опиоидной зависимостью, чем при подкрепляющем действии опиоидов [33]. Безусловные подкрепляющие свойства не меняются после истощения дофамина в п. *assumbens*. Функции дофамина связаны только с поведенческим ответом на условные сигналы и на организацию целенаправленного поведения — самовведения [34]. Поэтому нейрорепетики не могут считаться средством выбора при лечении опиоидной зависимости. Таким образом, в представлениях о механизмах вторичных мотиваций остается место для концепции множественных подкрепляющих систем головного мозга, активируемых опиоидами.

Следует отметить и участие в наркотической зависимости кортикотропина, который взаимодействует с вазопрессорином и опиоидными пептидами, а также с моноаминами гипоталамуса и через этот механизм осуществляет влияние на поведенческие реакции и память, мотивации и эмоции. Нарушение функционального баланса гормональных факторов кортикотропина, а также кортиколиберина (регулирующего секрецию эндорфинов) — «оси», является причиной формирования новых мотиваций.

Попытки связать нейрорхимические механизмы с одним из медиаторов безуспешны как в развитии аддикций, так и реакций на их лишение. Имеет значение сложный характер взаимоотношений различных медиаторных систем: моноаминергической, холинергической, серотонинергической, ГАМК-ергической и опиоидной, которые конвергируют на нейроны эмоциогенного мозга и взаимодействуют там. Общим является их ускоренный синтез и разрушение под влиянием этанола, морфина и др. психоактивных соединений. Это проявляется и в метаболизме медиаторов, и в значительных изменениях свойств рецепторов дофаминовой, норадреналиновой, серотониновой, опиоидной и ГАМК-систем мозга.

И, наконец, следует указать еще на один важный момент — роль ацетальдегида в механизмах аддикций. Оказалось, что сам ацетальдегид обладает свойством подкрепления, что очевидно в эксперименте с его самовведением, то есть эйфоризирующие эффекты этанола обусловлены ацетальдегидом, который может создавать комплексы с биогенными аминами или ароматическими соединениями с образованием тетрагидроизохинолинов. Вместе с тем, нет убедительных данных о наличии на мембране нейронов структур, обладающих сродством к ацетальдегиду — основным условием для осуществления его функции биологического регулятора. Обнаружено образование стабильных аддуктов (ацетальдегид — белок), и сделан вывод, что сывороточные альбумины проявляют повышенное сродство к ацетальдегиду и образуют с ним уникальные стабильные аддукты, что способствует его нейтрализации как токсического продукта.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что при вторично приобретенных мотивациях повышается уровень мозгоспецифического белка S—100 и специфических антиидиотипических антител, которые индуцируют гуморальный иммунный ответ и таким образом стирают память об эйфоризирующем действии психоактивных соединений, подавляя зависимость от них.

Таким образом, множественные мотивационные процессы, различные подкрепляющие системы головного мозга, фармакологическая неоднородность психоактивных соединений говорят о сложности механизмов приобретенных влечений к ним, зависимости от них, и поэтому, мало вероятно, что одной области или системе головного мозга принадлежит основная роль в развитии влечений к психоактивным соединениям и зависимости от них, даже при наличии в мозгу собственных эндогенных веществ, вызывающих пристрастие.

Список литературы

1. Нейробиология патологических влечений: алкоголизма, токсико- и наркоманий/ Т.М. Воробьева, П.В. Волошин, Л.Н. Пайкова и др. — Харьков: Основа, 1993. — 176 с.
2. Чернобровкина Т.В. Биология аддиктивного поведения. Современная концепция формирования влечения к потреблению психоактивных веществ (ПАВ) и подходы к биокоррекции зависимости от ПАВ // Проблемы современной психологии и психиатрии в России и за рубежом. Теория и практика, обмен опытом/ Респ. сб. научн. тр. — М., 1999. — С. 241—250.

3. Якубовская М.Л., Коледина С.П. некоторые психологические особенности личности детей и группы риска, обследованных в наркологическом диспансере// Проблемы современной психологии и психиатрии в России и за рубежом. Теория и практика, обмен опытом. Респ. сб. научн. тр. — М., 1999. — С. 328—334.
4. Пятницкая И.Н. Наркомания: руководство для врачей — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
5. Воробьева Т.М., Гарбузова С.Н., Сергиенко Н.Г. Концептуальная модель сходства и различия формирования нарко- и токсикоманий// Укр. вісн. психоневрол. — 1993. — Вип.1. — С. 28—32.
6. Воробьева Т.М. Влияние длительной алкоголизации на электрическую активность и эмоциональное поведение крыс// Журн. высш. нервн. деятельности. — 1997. — Т. 27, № 2. — С. 252—261.
7. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other region of rat brain// J. Comp. and Physiol. Psychol. — 1954. — V. 47. — P. 419—427.
8. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968. — 640 с.
9. Воробьева Т.М. Исследование функциональной организации системы положительных эмоций: Автореф. дисс. на соискание учен. степени д.биол.н. — М., 1978. — 44 с.
10. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. — М.: Наука, 1984. — 220 с.
11. Хананашвили М.М., Никурадзе В.О., Орджоникидзе У.А. и др. Формирование алкогольной мотивации у крыс в условиях развития информационной патологии поведения в зависимости от индивидуально-типологических особенностей животных// Журн. высш. нервн. деятельности. — 1992. — Т. 42, Вып.3. — С. 604—606.
12. Берченко О.Г. Экспериментальное исследование нейробиологических закономерностей формирования алкоголизма и роли в них базисных состояний организма: Автореф. дисс. на соискание учен. степени д.б.н. — Харьков, 1992. — 45 с.
13. Айрапетянц М.Г., Левина О.А., Ноздрочева Л.В., Коломенцева И.А. Фармакологическая коррекция экспериментальной алкогольной эмбриопатии// Бюл. эксп. и биол. мед. — 1988. — № 8. — С. 178—180.
14. Гейко В. В. Нейробиологические основы наследственной предрасположенности к развитию экспериментального алкоголизма// Актуальн. вопр. психиатр. практики. — 1993. — Вып. 7. — С. 201—202.
15. Ian M. van Ree, Mirjam A. F. M. Gerrits, J. M. J. Zouk. Opioid, Reward and Addiction// Pharmacol. rev. — 1999. V. 51, № 2. — P. 341—396.
16. Гарбузова С.Н. Самостимуляция эмоциогенного мозга — модель эндогенной наркотизации // Архів психіатрії. — Київ, 1997. — Вип. 1(16). — С. 104—112.
17. Hunter B., Boast C., Walker D., Riley T. Ethanol dependence in the rat: role of non specific and limbic region in the withdrawal reaction// EEG and Clin. Neurophysiol. — 1978. — V. 45, № 4 — P. 483—485.
18. Holtzman S. G. Comparison of the effects morphine, pentazocin, cycloasocine and amphetamine on intracranial self-stimulation in the rat // Psychopharmacol. — 1976. — V. 46. — P. 223—227.
19. Shaefer G. J. Michael R. P. Morphine withdrawal produces differential effects on the rate or lever-pressing for brain self-stimulation in the hypothalamus and midbrain in rats // Pharmacol., Biochem. and Behaviour. — 1983. — V. 18, № 4. — P. 571—577.
20. Воробьева Т.М., Гейко В.В., Антоненко Ю.В. Роль позитивного эмоционального подкрепления в механизмах влечения к летучим органическим соединениям // Арх. клин. и эксп. мед. — 2001. — Т. 10, № 2. — С. 140.
21. Бару А.М., Бойко Т.П. экспериментальная модель формирования зависимости от этанола // Физиол. журн. — 1984. — Т. 30, № 4. — С. 490—493.
22. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма// Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 3. — С. 21—27.
23. Веретинская А.Г., Векшина Н.Л., Кузнецова М.Н. и др. Медиаторные системы в механизмах ремиссии и рецидивов патологического влечения к алкоголю// Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 4, № 5. — С. 13—15.
24. Титкова А.М. Особенности функциональных состояний серотонинергической медиации в структурах головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной абстиненции // Неврол. и психиатр. — 1985. Вып. 14. — С. 128—131.
25. Боянович В.В. Экспериментальное исследование серотонинергических механизмов эмоционального поведения в условиях воздействия на лимбико-кортикальные структуры: Автореф. дисс. на соискание учен. степени к.биол.н. — Харьков, 1979. — 27 с.
26. Vavrousek-Jakuba E., Sholmaker W., Kwok F., Aron S. Effect of naloxone on volutar ethanol drinking in intact and VTA lesioned rats: Abstract: Res. Soc. of Alcohol. Meet. Texas// Alcoholism: Clin. and Exp. Res. — 1993. — V. 17, № 2. — P. 446.
27. Kostowski W. Brain serotonergic system and alcohol dependence: Abstract: ESBRA, 1995, 5th congress Europe Soc. Biomedical Res. Alcohol // Alcohol and Alcohol. — 1995. — V. 30, № 4. — P. 531.
28. Rassniak S. C-ABA antagonist and benzodiazepine partial inverse agonist reduce motivated responding for ethanol// Alcoholism: Clin. and Exp. Res. — 1993. — V. 17, № 1. — P. 124—130.
29. Grinevich V.P. Adaptive changes in brain opioid and dopamine systems caused by ethanol: ESBRA, 1995, 5th congress Europe Soc. Biomedical Res. Alcohol, Stuttgart // Alcohol and Alcohol. — 1995. — V. 30, № 4. — P. 530.
30. Goldstein L. Stoltz W.B. Gardosky J.F. Changes in interhemispheric amplitude relationships in EEG during sleep // Physiol., Behaviour. — 1972 — V. 8. — P. 811—815.
31. Davis V. Walsh M. Effect of ethanol of neuroamine metabolism // Biol. Basis of alcoholism — New York, 1971. — P 73-97.
32. Sinklair I., Vilamo L. Selective extinction of alcohol drinking in rats decreases doses of opioid antagonists // Alcoholism: Clin. and Exp. Res. — 1994.— V. 18. — P. 489.
33. Schultz R., Hers A. Naloxone-precipitated withdrawal reveals sensitization to neurotransmitters in morphine tolerant dependent rats // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1977. — V. 299. — P. 95—99.
34. Nestler E. J. Molecular mechanisms of drug addiction // J. Neuroscience. — 1992. — V. 12, № 7 — P. 2439—2450.
35. Thill G., Klassen J., Sorrell M. Stable acetaldehyde-protein adduct formation and low acetaldehyde concentrations // Alcoholism: Clin. and Exp. Res. — 1994. — V. 18, № 2 — P. 28.
36. Volpicelli I., Ulm R., Hopson N. Alcohol drinking in rats during and following morphine injection // Alcohol. — 1991. — №8. — P. 289—292.

THE NATURE, FACTORS AND MECHANISMS OF FORMING THE DEPENDENCE ON PSYCHOACTIVE COMPOUNDS

VOROBJOVA T.M. Dr.biol.sci., professor, head of laboratory of neurophysiology and immunology of Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine, Kharkiv

It was stated modern ideas about risk factors, neurophysiological and neurochemical mechanisms of development the dependence on psychoactive compounds on the base of the results analysis and literature datas. It has been presented the experimental evidence of leading role of these mechanisms the emotogenic brain and the changes in their neuromediator ensuring.