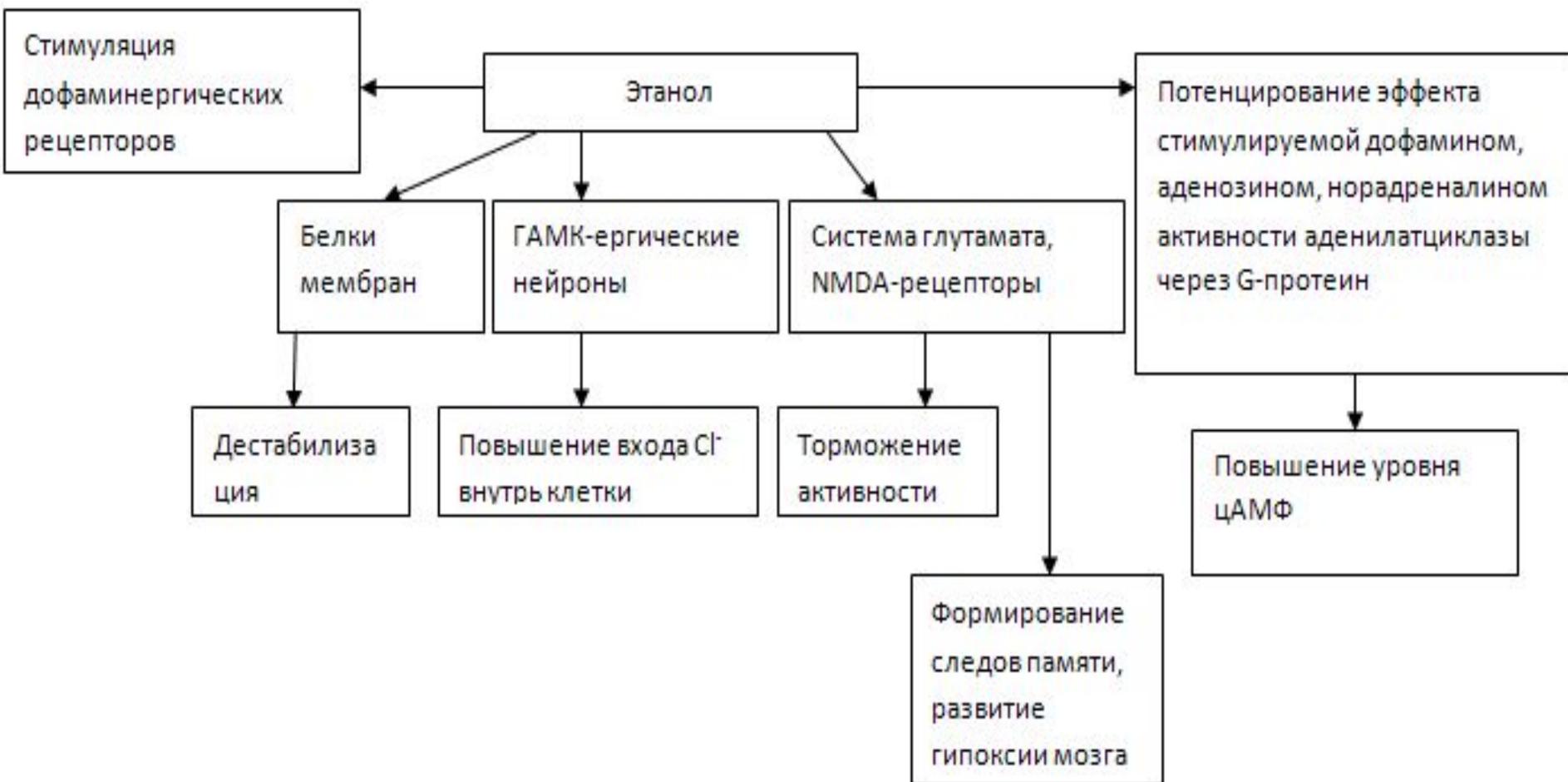


Основы развития пристрастия к алкоголю

Эффекты острого введения этанола



Действие на клеточную мембрану

- Молекулы этанола ослабляют силы притяжения между молекулами бислоя. Мембрана при этом становится более текучей, что нарушает нервные процессы.
- Обнаружено, что ганглиозиды (богатые у/в молекулы на поверхности клеточной мембраны) значительно повышают чувствительность мембраны к дезорганизирующему действию этанола.
- Этанол может химически взаимодействовать с жирными кислотами, имеющими длинные цепочки, с образованием этиловых эфиров. Эти метаболиты способны вызывать более мощное дезорганизирующее действие.

Эффекты хронического введения этанола

Хроническое употребление алкоголя традиционно описывают и характеризуют двумя главными явлениями: развитием толерантности к этанолу и алкогольной зависимостью.

- Толерантность- уменьшение эффекта вещества после его повторного применения.
- Зависимость может быть физической и психологической

- Толерантность к эффектам этанола формируется различными нейронными механизмами, такими как вазопрессин и аденилатциклазная система, нейромедиаторы ГАМК и NMDA, изменение свойств липидного бислоя и регуляторных белков плазматической мембраны.

Зависимость от алкоголя

- В формировании алкогольной зависимости участвуют механизмы, связанные с обменом специфических белков.
- При хроническом употреблении алкоголя уменьшается обусловленное ГАМК торможение нервных клеток (что вызывает судорожную активность в гиппокампе).
- Модификация рецепторов NMDA, модулирующая (уменьшающая) ГАМК-

Система вторичных посредников

Длительное воздействие алкоголя изменяет функции белков плазматических мембран, которые контролируют уровень и активность внутриклеточных вторичных посредников (аденилатциклазы, фосфолипазы С, ионов кальция).

- Острое воздействие этанола повышает уровень цАМФ.
- Хроническое введение этанола вызывает состояние толерантности клеток к алкоголю.
- При отмене - уровень цАМФ снижается.

Подкрепляющие свойства

этаноло

- Подкрепляющие свойства мозга определяются функционированием в основном мезо-кортико-лимбической дофаминергической системы.
- Если поведение индивида направлено на получение удовольствия, то говорят о положительном подкреплении, а если на избегание неприятных ощущений, то – об отрицательном подкреплении.
- Эйфорический эффект алкоголя - положительное подкрепление, состояние уменьшения тревожности, избежание абстиненции – отрицательное

«Подкрепляющий профиль» этаноло.

Биологические эффекты	Какие нейромедиаторные системы преимущественно участвуют
Стимуляция ЦНС	Дофамин, норадреналин, опиоиды, ацетилхолин, возбуждающие аминокислоты
Эйфория	Дофамин, норадреналин, опиоиды
Предпочтение	Серотонин, дофамин
Уменьшение напряженности	ГАМК, возбуждающие аминокислоты
Седация	ГАМК
Мышечная релаксация	ГАМК

Нейромедиаторные системы

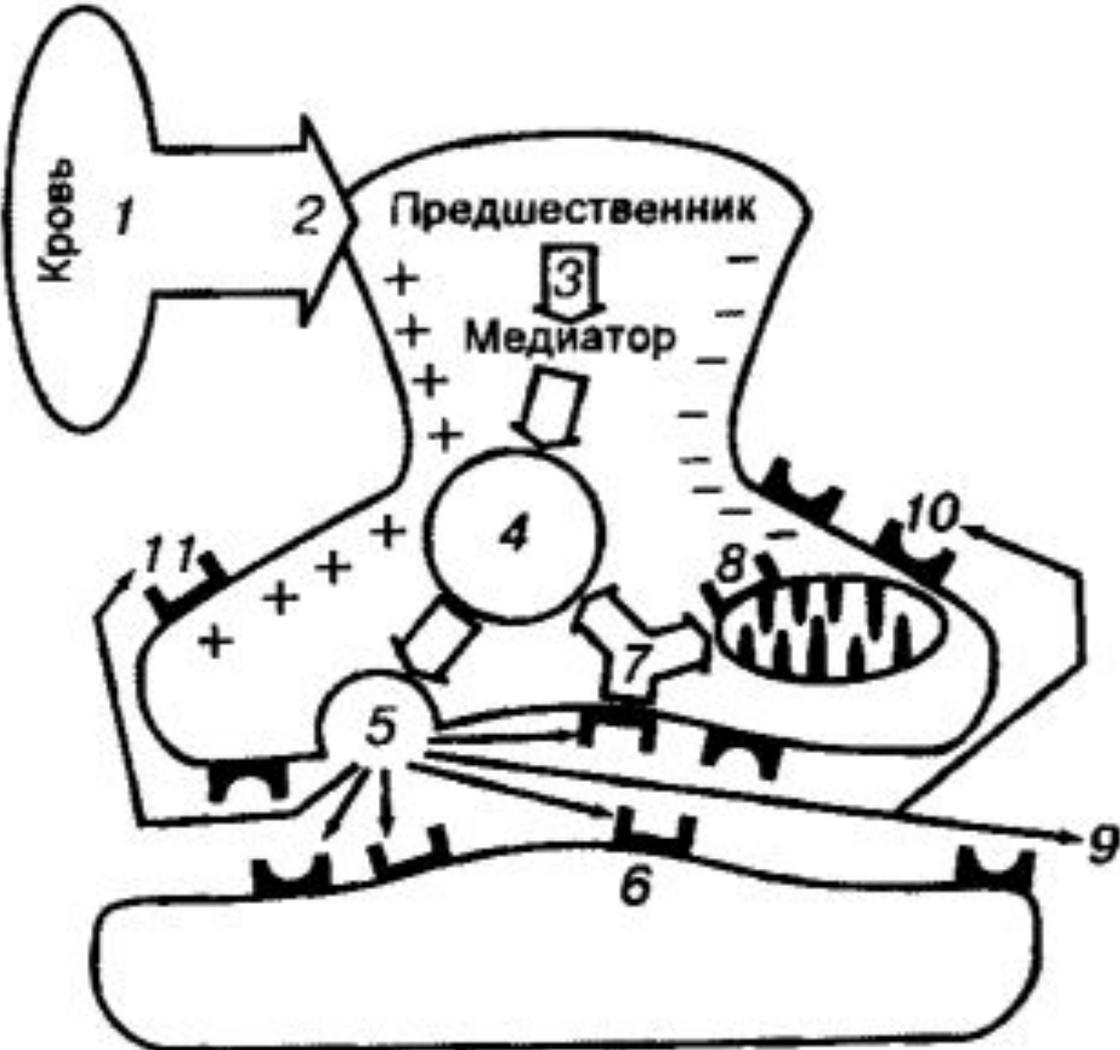
- Механизмы награды, активируемые этанолом, связываются в первую очередь с дофамином.
- Дофамин опосредует положительные эмоции, участвует в осуществлении половой функции и в других формах мотивационного поведения.
- Повышение уровня дофамина в мозге стимулирует механизмы алкогольной награды (увеличивает потребление этанола).
- Этанол при однократном применении стимулирует высвобождение дофамина, а

- Напротив, повышение уровня серотонина уменьшает проявление алкогольной награды (снижает потребление этанола).
- Вещества, облегчающие серотонинергическую передачу, существенно снижают потребление этанола у животных и человека.

Опиоидные системы

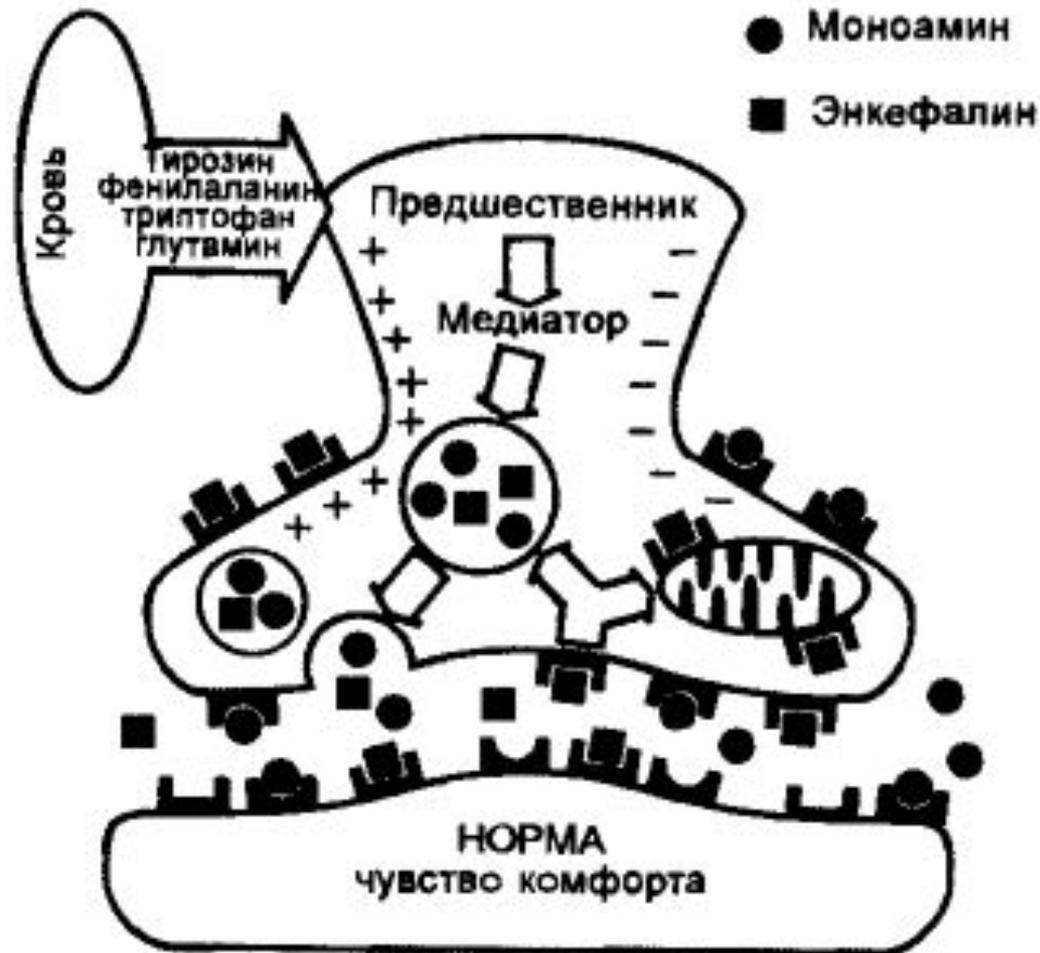
- Энкефалиергическая система является важнейшей тормозящей системой в мозге.
- Этанол, подобно опиоидам, снижает концентрации β -эндорфина, энкефалинов и других опиоидов в мозге. Показано, что этанол влияет на синтез опиоидных пептидов.
- Возможно, что часть эффектов этанола опосредуется ТГИХ или морфином, т.к. изохинолины формируются в тканях млекопитающих в процессе метаболизма этанола, а их предшественник превращается в морфин.

Схематическая работа синапса в мозге



1. Предшественник нейромедиатора поступает в ЦНС из крови.
2. Нейрон поглощает предшественник.
3. Энкефалины синтезируются в соме клетки и транспортируются в пресинаптическое окончание.
4. Нейромедиаторы хранятся в везикулах.
5. При деполяризации нейрона везикулы выделяют нейромедиатор посредством экзоцитоза, и он поступает в синаптическую щель.
6. Здесь он может связаться с постсинаптическим рецептором.
7. Для катехоламинов и серотонина первичным механизмом инактивации является обратный захват медиатора пресинаптическим окончанием.
8. Некоторые медиаторы инактивируются ферментами в синаптической щели.
9. Часть нейромедиатора удаляется из синаптической щели простой диффузией.
0. Пресинаптические рецепторы моноаминов и
1. Опиоидные ауторецепторы регулируют синтез нейромедиатора посредством механизма обратной

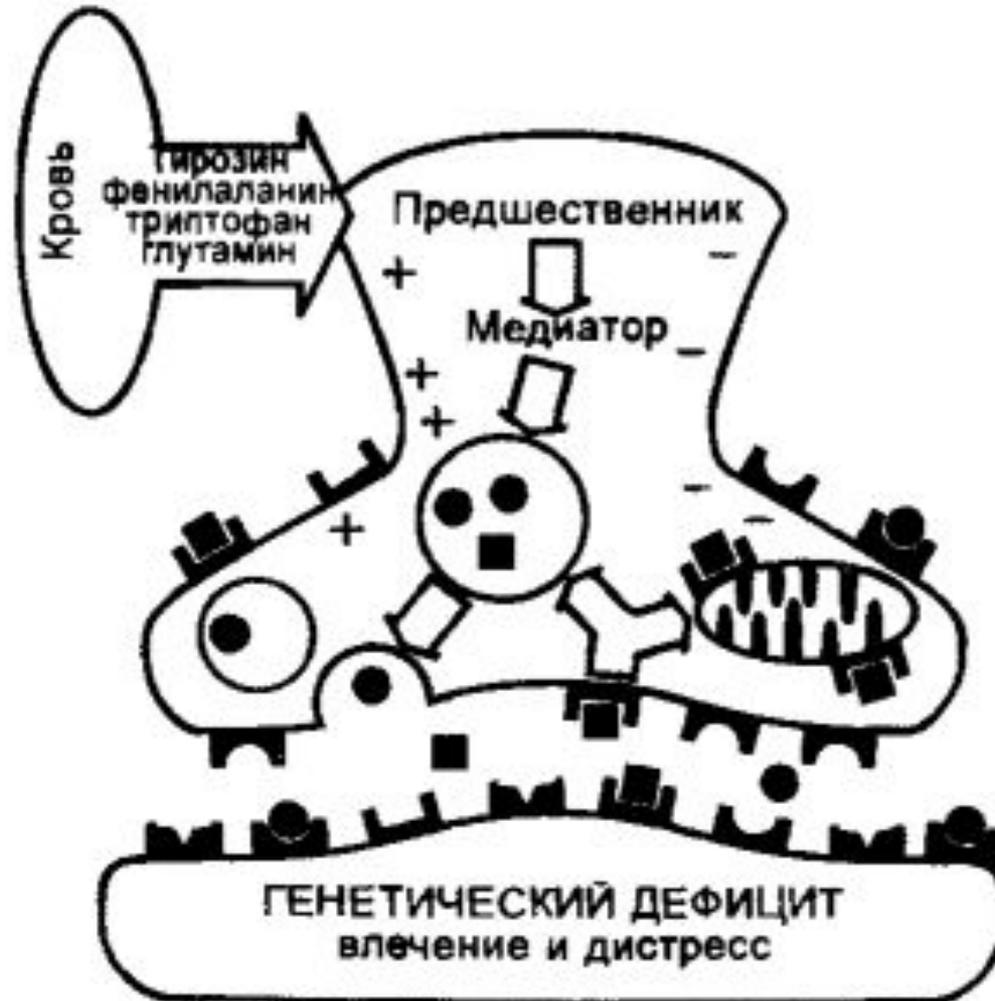
Состояние синапса при «опиоидной недостаточности»



Баланс между синтезом,
высвобождением, связывание с
рецептором и обратным захватом
нейромедиатора, результатом которого
является чувство внутреннего комфорта.

Состояние опиоидного дефицита, вызывающее влечение к

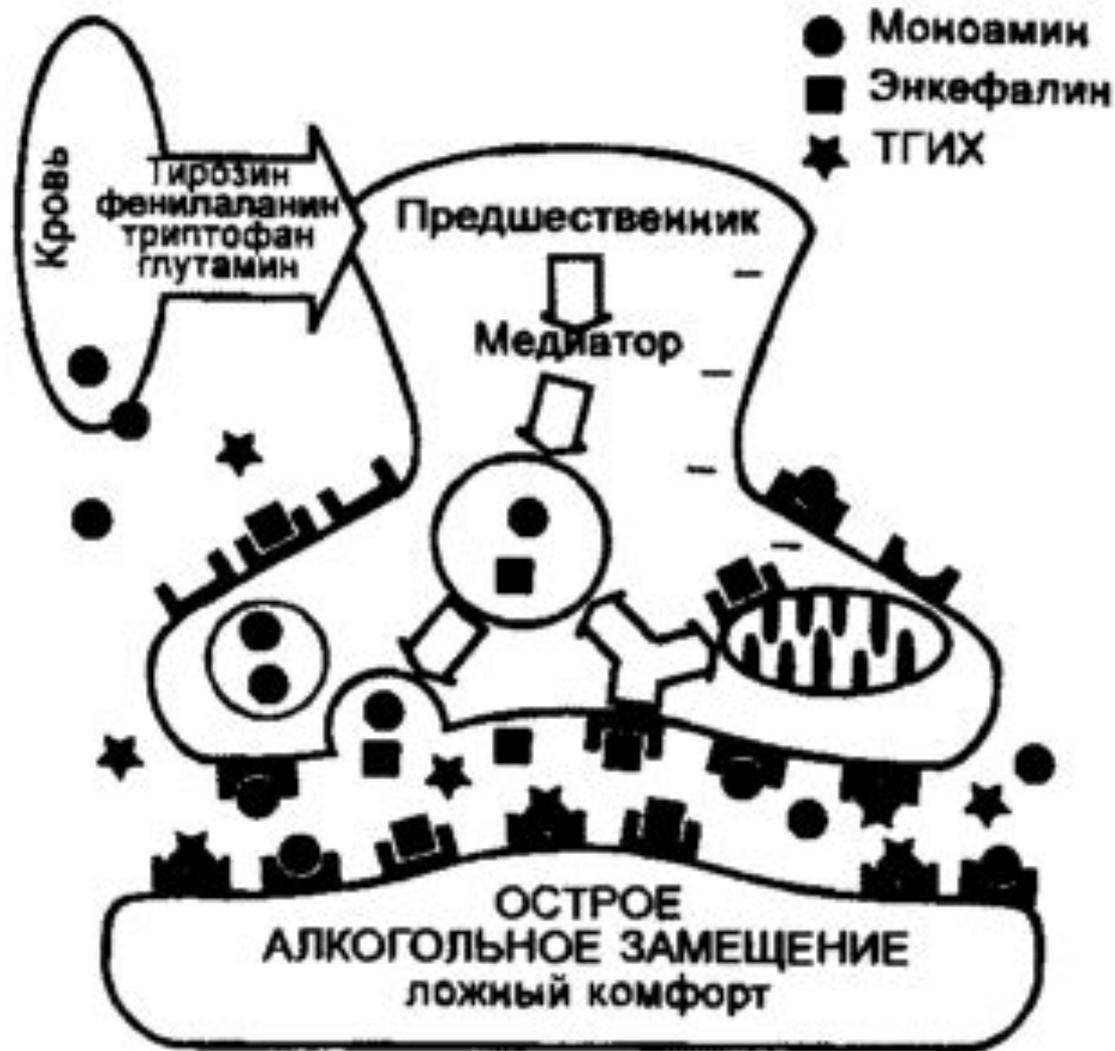
СНИЖЕНИЮ



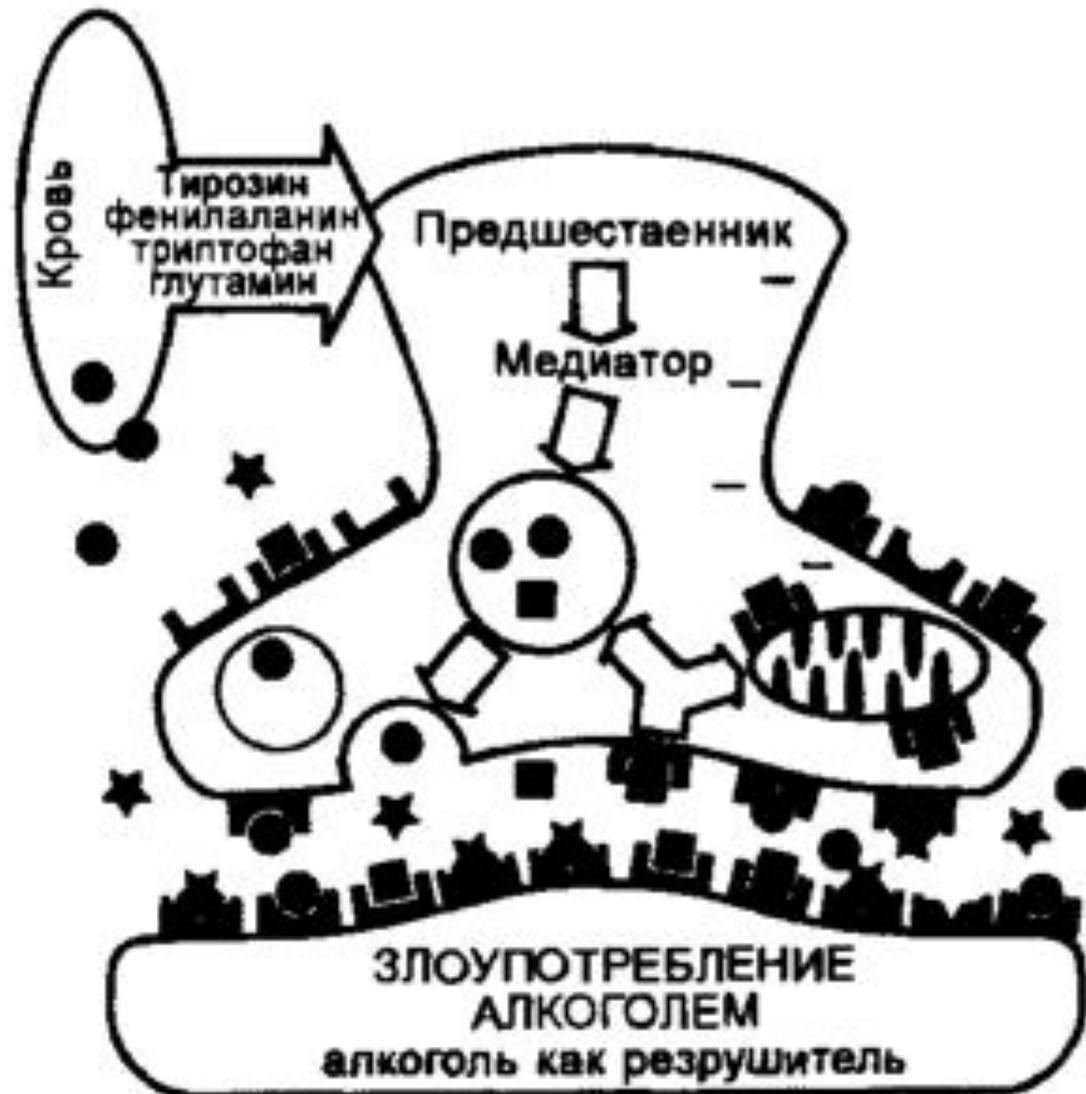
Уменьшенный синтез энкефалинов и других нейромедиаторов, прежде всего моноаминов, вследствие генетических различий, вторичного изменения уровня опиоидных пептидов в мозге или токсических эффектов алкоголя .

В синаптическую щель высвобождается уменьшенное количество нейромедиаторов и часть постсинаптических рецепторов остается неоккупированной. Это приводит к возникновению чувства влечения к алкоголю, раздражительности, депрессии, страха и дисфории.

Состояние синапса при остром воздействии алкоголя



Состояние синапса при хроническом воздействии

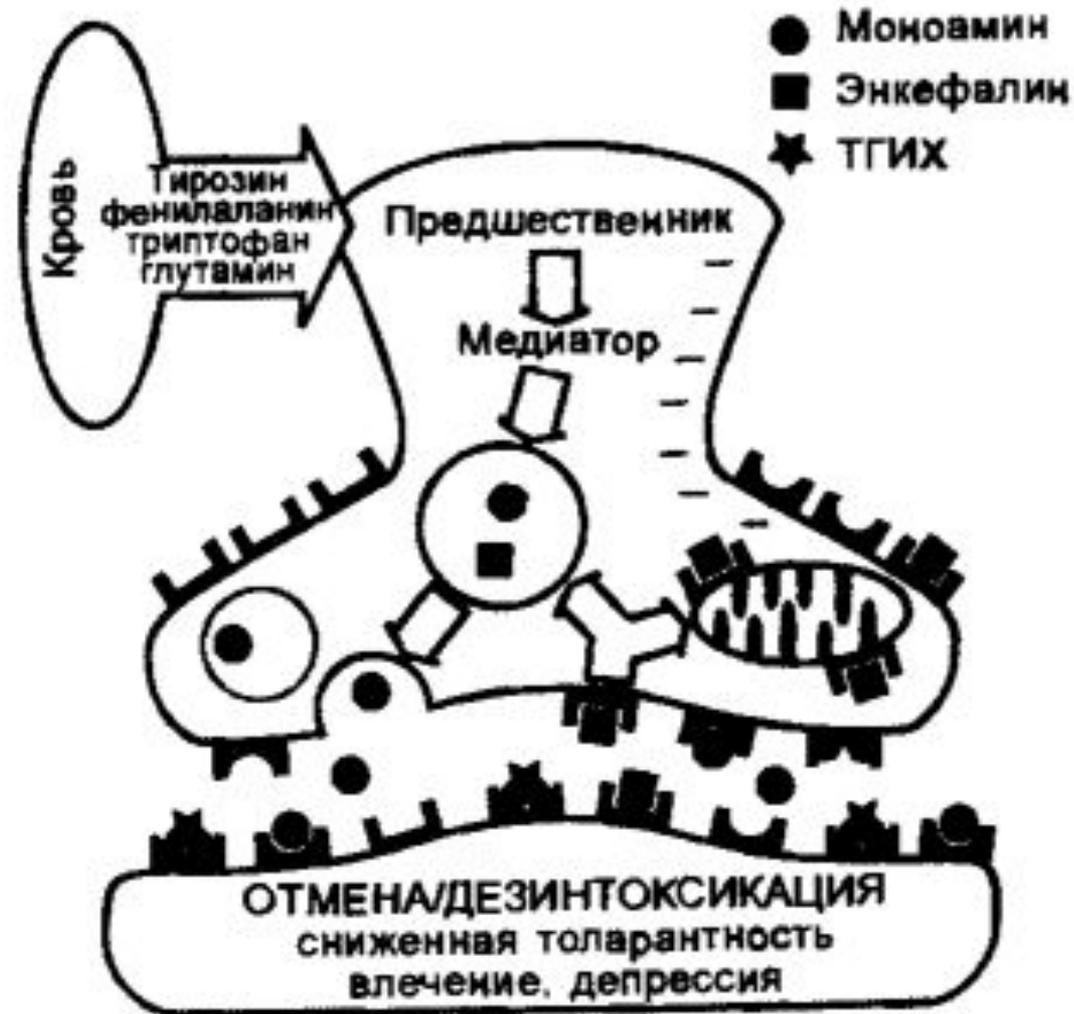


Усиленный метаболизм алкоголя, образование в печени и мозге ТГИХ как следствие, которые действуют как суррогаты, проявляя свойства агонистов и антагонистов постсинаптических рецепторов и вызывая чувство ложного комфорта.

В то же время синтез энкефалинов уменьшается благодаря активации пресинаптических рецепторов нервных окончаний. Развивается зависимость от действия ТГИХ.

Установлена способность эндогенных аналогов морфина, образующихся с участием ацетальдегида, служить как агонистами, так и блокаторами опиоидных рецепторов в зависимости от концентрации и других условий исследования. Следствием такого взаимодействия являются подмена эндогенных факторов вознаграждения или же при хроническом приеме алкоголя, ведущем к постоянной повышенной концентрации сальсоинола (ЭАМ), блокада рецепторов в отношении собственных эндогенных, наиболее адекватных, факторов вознаграждения, которая может вызвать постоянное чувство неудовлетворенности и побуждать к поиску наркотических средств.

Состояние синапса при острой отмене алкоголя (абстиненция)



Состояние острой отмены алкоголя характеризуется остаточным дефицитом нейромедиаторов, в том числе энкефалинов, количественным возрастанием неоккупированных опиоидных рецепторов, что приводит к уменьшению толерантности, возрастанию чувства влечения к алкоголю, появлению невротоподобных черт, таких как страх, тревога, депрессия, растерянность.

В период ремиссии медленно
восстанавливается синтез энкефалинов.
По мере взаимодействия полноценных
опиоидов с рецепторами увеличивается
чувство внутреннего комфорта.

Другие системы

- Норадренергическая система. Низкая ее активность коррелирует с субъективным влечением к этанолу у больных алкоголизмом.
- Холинергическая система. Этанол вызывает дозозависимое угнетение высвобождения ацетилхолина в различных структурах мозга, а так же торможение вхождения ионов натрия в клетку.
- При хроническом введении снижает активность холинацетилтрансферазы (снижает образование АХ)и повышает плотность М-холинорецепторов в мозге.

Системы, участвующие в формировании патологического влечения к алкоголю



Центральные механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ

- Высокая мотивация к потреблению алкоголя является низкой активностью «системы подкрепления» мозга, что обуславливает определенные эмоциональные расстройства.
- Нейрохимической основой функций СП являются катехоламиновая и опиатная нейромедиация.

- У склонных к потреблению алкоголя и наркотиков индивидуумов обычно выявляется низкий уровень катехоламинов и опиоидных пептидов в мозге и, как правило, высокое содержание их в крови. Эти сдвиги связаны со сложными нейрохимическими процессами, в частности с особенностями активности ферментов кругооборота катехоламинов – моноаминоксидазы, катехол - О – метилтрансферазы, тирозингидроксилазы, ферментов метаболизма опиоидов. Функции этих ферментов контролируются специфическими генами.

- Риск формирования синдрома физической зависимости также связан с индивидуальными особенностями деятельности нейромедиаторных систем и их «устойчивостью», наличием компенсаторных возможностей при длительном влиянии алкоголя и наркотиков. Так, неоднократно было показано, что у субъектов с низкой врожденной активностью фермента дофамин β -гидроксилазы, как правило, наблюдается ускоренное формирование зависимости от психоактивных веществ.

- Алкоголь и опиаты изменяют в разных отделах мозга экспрессию неспецифического гена c-fos, который является мессенджером нейрохимической информации в специфические генетические структуры.
- Алкоголизация пробандов может повлиять на состояние нейромедиаторных процессов мозга у потомков, в том числе вызвать изменения, которые повышают риск злоупотребления психоактивными веществами и формирования синдрома зависимости.

Дефицит катехоламиновой нейромедиации в
«системе награды» мозга

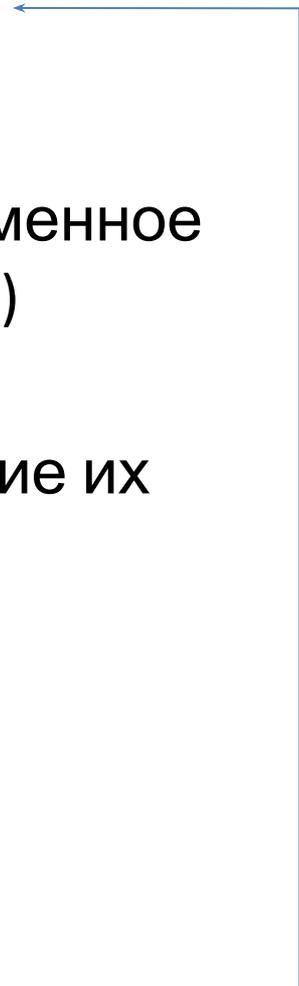
↓
Употребление психоактивных
веществ

↓
Высвобождение катехоламинов (временное
улучшение «системы награды»)

↓
Метаболизм катехоламинов, снижение их
концентрации

↓
Усиление дефицита
«СН»

↓
Влечение к психоактивным
веществам



Заключение

- Исследования злоупотребления этанолом и алкогольной зависимости развиваются очень интенсивно, затрагивая молекулярные, клеточные и поведенческие аспекты действия этанола на мозг.
- При хроническом воздействии этанола меняются свойства липидного бислоя мембран нервных клеток, состав и свойства липидов, а так же активность регуляторных белков мембран.
- В развитии алкогольной зависимости большое значение имеют подкрепляющие свойства этанола.