

# НАУКОВІ ОГЛЯДИ

© А.М. Бекесевич, 2015

УДК 611.817.12+[616.831.711:616.89-008.441.13]-018.1-019

А.М. БЕКЕСЕВИЧ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, Львів*

## ВПЛИВ НАРКОТИЧНИХ СЕРЕДНИКІВ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ НЕРВОВОЇ ТКАНИНИ

У статті наведені дані аналізу фахової літератури щодо особливостей впливу опіоїдів на структурну організацію органів нервової системи. Особливо цінними є відомості про механізм розвитку опіатної залежності внаслідок дії наркотичних середників через опіатні рецептори, що містяться як у центральній, так і периферійній нервовій системах.

**Ключові слова:** нервова система, структура, опіоїд

**Вступ.** Наркоманія – одна з основних соціальних і медичних проблем сучасності. Наркотична залежність стала значущою не лише в прогресуванні патопсихологічних змін наркозалежних пацієнтів, а й причиною розвитку множинної поліорганної коморбідної патології, що разом із великими економічними і моральними збитками ставлять проблему наркоманії в ряд найважливіших проблем у багатьох країнах світу [3, 24]. Показники летальності серед хворих на наркоманію значно перевищують смертність населення у цілому. За результатами опитування серед учнівської молоді віком 15–17 років в Україні, проведеного у 2011 році в межах проекту ESPAD (The European School Survey Project on Alcohol and other Drugs), встановлено, що 25,4% учнів мають досвід вживання наркотичних речовин [2, 22]. За даними дослідження М.В. Вієвського [8, 9], поширеності вживання наркотиків показують, що 9% респондентів віком 15–34 роки вживали наркотичні речовини хоча би раз впродовж життя. У зв'язку з цим вивчення морфології, патофізіології і патохімії впливу на організм наркотичних речовин є актуальним.

**Мета дослідження.** Провести аналіз фахової літератури щодо особливостей впливу опіоїдів на структурну організацію органів нервової системи.

Серед препаратів, зловживання якими має велике соціальне значення, найбільш важливими є препарати опіоїдного ряду, оскільки використовуються у лікуванні хронічного больового синдрому [6, 11]. Враховуючи те, що больові відчуття становлять більшість усіх скарг при зверненнях за первиною медичною допомогою, проблема фармакотерапії та ефективного контролю болю залишається одним із найактуальніших завдань сучас-

ної фармакології та медичної науки загалом [1, 7]. Останніми роками спостерігається стрімке зростання хронічних больових синдромів у загальній структурі захворюваності [19]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність хронічних больових синдромів (без урахування онкологічних захворювань) становить не менше 40 % дорослого населення і ці цифри мають тенденцію до неухильного зростання [15, 26]. Гострий біль, зазвичай, є симптомом якогось захворювання або травми, а хронічний біль – окремою нозологічною одиницею, причому він завдає значної шкоди не тільки хворому індивіду (зниження навантаження на роботі, у подальшому – втрата працездатності), а й суспільству загалом, призводячи до величезних економічних втрат.

Опіоїди, що означає «подібні до опію», – це речовини рослинного та/або синтетичного, а також/або напівсинтетичного походження, які за морфохімічним складом мають спорідненість з опіатними рецепторами, що знаходяться в центральній нервовій системі [4, 15]. До опіоїдів належать власне алкалоїди опійного маку (морфін, кодеїн та ін.), а також низка напівсинтетичних (налбуфін, героїн, етилморфін та ін.) і цілком синтетичних (метадон, трамадол та ін.). Опіоїдні рецептори за своїм складом гетерогенні і класифікуються на основі взаємодії зі специфічними лігандами. Виділяють три основні типи опіоїдних рецепторів:  $\mu$ -,  $\kappa$ - та  $\delta$ -рецептори, що розміщені у структурах головного мозку переважно на пресинаптичних закінченнях нейронів [4, 21]. Їх збудження сповільнює вивільнення з аксонів медіаторів, що і є причиною модулюючого впливу ендо- та екзогенних опіатів на функцію центральної та периферичної нервових систем. Слід відзначити, що ні

для одного виду опіоїдних рецепторів не описано специфічного агоніста чи антагоніста [18]. Всі опіатні агоністи/антагоністи в тій чи іншій мірі можуть взаємодіяти з різними типами опіоїдних рецепторів. Наявна фармакологічна класифікація лігандів опіоїдних рецепторів, що були поділені на три групи: агоністи (морфін, метадон, промедол), агоністи-антагоністи (налбуфін, пентазоцин, трамадол), антагоністи (налоксон, налмефен). Були виділені ще декілька підтипів опіоїдних рецепторів і відзначена можливість існування  $\mu$ - і  $\delta$ -рецепторів у вигляді єдиного комплексу, що зв'язується з  $\beta$ -ендорфіном. Активация  $\mu$ -рецепторів спричиняє сповільнення кишкової перистальтики, погіршення пам'яті, також виявлена можливість  $\mu$ -рецепторів спричиняти опіатну залежність. Стимуляція  $\kappa$ -рецепторів призводить до спінальної аналгезії, міозу, пригнічення згинальних рефлексів, сонливості. Подразнення  $\delta$ -рецепторів, що локалізуються у лімбічній системі та задніх рогах спинного мозку, викликає тахікардію та спричиняє аналгезію. Отже, взаємодіючи із рецепторами, опіоїди забезпечують певну психовегетативну дію: зниження порогу больової чутливості, емоційні відчуття, переважно позитивні, сонливість і деякі типові вегетативні реакції, такі як збудження центру блукаючого нерва та блівотного центру, пригнічення кишкової перистальтики, зниження основного обміну та температури тіла [11, 28]. Налбуфін – агоніст-антагоніст опіоїдних рецепторів. Його знеболююча дія пов'язана, головним чином, з агоністичним впливом на  $\kappa$ -рецептори, та разом з тим, препарат є антагоністом  $\mu$ -рецепторів, у зв'язку з чим, не викликає вираженої ейфорії.

Опіоїди давно використовуються в медичній практиці задля зменшення болю, пригнічення кашлю, для підсилення ефекту наркотичних речовин, що застосовуються для наркозу, а також для усунення небажаної перистальтики кишкового тракту. В останні роки все більшу частку опіоманів складають хворі, залежні від офіційних опіоїдів, які через порушення рецептурного режиму відносно вільно доступні в аптеках [2, 10]. В основі формування залежності від психоактивних речовин лежить психологічна залежність. При довготривалому вживанні наркотиків розвиваються компенсаторні механізми, зокрема пригнічення активності ферментів – моноаміноксидази, дофамін- $\beta$ -гідроксилази, які контролюють трансформацію дофаміна в норадреналін [20]. Систематичне вживання наркотичних речовин спричиняє виражені зміни в функції головного мозку і поведінці – від втрати нервових клітин до фізичної залежності та параноїдального психозу [23, 25]. Слід відзначити, що вживання наркотиків призводить до змін транскрипції генів, що модулюють рівень нейрорецепторів. З іншого боку, проблема розвитку фізичної наркотичної залежності пов'язана із станом рецепторної системи головного мозку, що

регулює і/або модулює синаптичну активність нейронів. При хронічному вживанні розвивається функціональний дефіцит опіоїдної системи, виникає посилене виділення ендорфіну, стимуляція  $\mu$ - і  $\delta$ -опіоїдних рецепторів. У досліджах на щурах спостерігали значне зниження спорідненості опіоїдних рецепторів з енкефалінами і зниження метаболізму цих нейропептидів. Було встановлено, що найбільш активно в процесах розвитку фізичної залежності і толерантності до морфіну та героїну у щурів беруть участь  $\mu$ -рецептори. В результатах дослідів встановлено, що опіоїдна толерантність/залежність, а також гіперчутливість одночасно можуть розвиватися в  $\mu$ -опіоїдних рецепторах. Хронічна дія морфіну призводить до зниження активності G-білка в структурах стовбура головного мозку, а саме на мезолімбічну дофамінергічну передачу, що може мати значення у розвитку толерантності і залежності. Екзогенні опіати є еквівалентами опіоїдів, взаємодіючи з тими ж групами рецепторів головного мозку, що й опіоїдні нейропептиди, і беруть участь в нейробіологічних механізмах наркотичної залежності. Опіати змінюють концентрацію  $\beta$ -ендорфінів, енкефалінів та інших опіоїдних пептидів у головному мозку [17].

Залишається високою смертність серед наркозалежних через гострі отруєння в результаті передозування, інфекційні, соматичні та неврологічні ускладнення. Більшість науковців, які досліджували вплив опіоїдної інтоксикації схиляються до думки, що провідним в танатогенезі є так звані “мозкова” і “серцева” смерть [5, 12, 14]. Ураження головного мозку при вживанні алкоголю і наркотичних речовин є такими, що часто трапляються в судово-медичній практиці. Виявлено ультраструктурні перетворення у головному мозку щурів при експериментальній алкогольно-морфінній інтоксикації [3]. Як експериментальний матеріал використовували головний мозок 12 статевозрілих щурів лінії «Вістар», масою 150–180 г. Комбіновану опіоїдно-алкогольну інтоксикацію моделювали на 6 щурах, яким внутрішньоочередно вводився 1% розчин морфіну гідрохлориду зі щораз вищою дозою (від 5 мг/кг до 45 мг/кг) та 40 % розчин етанолу 7 г/кг протягом одного місяця. Ультраструктурні зміни, що виявлено при алкогольно-морфінній інтоксикації – набряк, деформація нервових волокон по типу деструкції осевих циліндрів, руйнування нейролеми, деструктивні ураження органел гліальних клітин, – є доказом одного з ймовірного варіанту танатогенезу. При дослідженні головного мозку під впливом опійної наркоманії відмічено набряк оболонок мозку, зморщування і хроматоліз нейронів, проліферацію клітин нейроглії. Виявлено діapedезні крововиливи в субкортикальних відділах і в стовбурі мозку, а також глибокі зміни нейронів сітчастої речовини, ядер таламуса [13]. Авторами описані гліальні проліферати в корі і в підкіркових ядрах, астроци-

тома мозочка, яка вросла в ніжки мозочка. Вивчалася мікроциркуляція в судинах ішемізованого мозку щура при опіодній лімфостимуляції, зокрема біомікроскопічно вивчена реакція мікросудин на внутрішньоочеревинне введення опіюду. Опіод при цьому викликав переважно звуження артеріол, діаметр венул при цьому не змінювався, автори спостерігали зниження артеріального тиску, брадикардію, посилення локального кровотоку на 50–70%, посилення лімфоток у мікро- і макросудинах [15, 16, 26, 27].

Необхідно відзначити, що багато з наведених досліджень мають характер окремих спостережень і відповідні узагальнені висновки не завжди є достатньо обґрунтованими. На жаль, у фаховій літературі відсутні повідомлення про зміни гемодинамічного русла мозочка під впливом опіодів. Тому вивчення структури та шляхів кровопостачання мозочка під впливом опіодів є актуальним, оскільки морфологічна перебудова кори мозочка відіграє, без сумніву, важливу роль у патогенезі цілого ряду неврологічних захворювань.

Підсумовуючи вказане вище, можна зробити висновок про наявність цілої низки невирішених питань щодо проблем структурної перебудови мозочка при вживанні наркотичних середників, а

також успішного вибору найефективніших методів лікування неврологічної патології, зумовленої судинними порушеннями за впливу опіодів. На сьогодні відсутні наукові публікації, рекомендації для практичних лікарів, працівників науководослідних установ та лабораторій, які окреслювали б дане питання. На даний час трапляються лише окремі розробки проблеми розвитку патологічних змін центральної нервової системи внаслідок впливу наркотичних засобів, зокрема вивчаються зміни її функцій в осіб з опіатною наркоманією, морфологічні зміни органів центральної нервової системи, нейрохімічні закономірності дії опіодних анальгетиків на кору головного мозку, механізм клітинної толерантності до опіатів та опіодів. Незважаючи на широкий спектр сучасних методів дослідження механізмів уражень на морфологічному рівні різних органів та систем, які викликають ускладнення при опіодному впливі, практично не описаними залишаються результати морфометричного, ультрамікроскопічного дослідження, які могли б повною мірою розкрити дану проблему. Тому дослідження мозочка і, зокрема, кори мозочка при довготривалому опіодному впливі безперечно має суттєве практичне значення як у медичному, так і в соціальному аспекті.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко О.М. Деякі клінічні кореляти хронічного болю і депресії / О.М. Авраменко, О.О. Хаустова // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. — 2013. — Т. 1, № 2. — С. 33—38.
2. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні: Щорічний аналітичний огляд / І.В. Лінський, М.В. Голубчиков, О.І. Мінко [та ін.]. — Харків, 2006. — Випуск III. — 46 с.
3. Беловицкий О.В. Субмикроскопическая морфология головного мозга при алкогольно-морфинной интоксикации в эксперименте / О.В. Беловицкий // Таврический мед.-биол. вестн. — 2010. — № 1. — С. 13—16.
4. Востриков В.В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В.В. Востриков, В.П. Павленко, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2004. — Т. 3, №3. — С. 18—55.
5. Гальчиков Ю.И. Хронический алкоголизм: висцеропатология и причины смерти / Ю.И. Гальчиков // Клинические исследования. — 2009. — С. 16—20.
6. Голубев В.Л. Психологические установки пациента и переживание боли / В.Л. Голубев, А.Б. Данилов // РМЖ ; специальный выпуск «Болевой синдром». — 2009. — С. 11—14.
7. Давидович О.В. Фармакотерапія болювого синдрому / О.В. Дачидович, В.С. Копча, К.О. Маслій // Рациональная фармакотерапія. — 2011. — №4 (21). — С. 66—68.
8. Зріз наркотичної ситуації в Україні (дані за 2010 рік) / А.М. Вієвський, М.П. Жданова, С.В. Сидяк [та ін.]. — Київ, 2011. — 22 с.
9. Зріз наркотичної ситуації в Україні (дані за 2011 рік) / А.М. Вієвський, М.П. Жданова, С.В. Сидяк [та ін.]. — Київ, 2012. — 25 с.
10. Крыжановский Г.Н. «Важное событие в отечественной медицине» / Г.Н. Крыжановский // Научно-практический журнал «Боль». — 2003. — № 1(1). — С. 4—5.
11. Овчаренко Н.А. Динамические изменения показателей цитолиза, холестаза и липидограммы у наркозависимых больных / Н.А. Овчаренко, Л.Л. Пинский, Т.Н. Радченко // Укр. журн. клін. та лаб. мед. — 2012. — Т. 7, № 2. — С. 116—119.
12. Павленко С.С. Организация медицинской помощи больным с хроническими болевыми синдромами / Павленко С.С., Денисов В.Н., Фомин Г.И. — Новосибирск: ГП «Новосибирский полиграфкомбинат», 2002. — 221 с.
13. Пат. №76564 U Україна, МПК А 61 К 31/00 Спосіб моделювання фізичної опіодної залежності у щурів / заявники: Р.М. Онисько, Є.В. Пальтов, В.Б. Фік, І.В. Вільхова, Ю.Я. Кривко, Н.Я. Якимів, О.С. Фітькало; патентовласник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. — №u201207124; заявл. 12.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1.

14. Пиголкин Ю.И. Морфологические изменения внутренних органов при опийной наркомании / Ю.И. Пиголкин // Архив патологии. — 2002. — № 1. — С. 3—5.
15. Сучасні підходи до фармакотерапії післяопераційного болю з застосуванням ненаркотичних анальгетиків в травматології та ортопедії / А.В. Бутров, О.М. Кондрашенко, О.Б. Бут-Гусаїм [та ін.] // «Consilium medicum», Ukraina. — 2010. — Т. 4, №4. — С. 17—19.
16. Фомина К.А. Анатомо-морфофункциональная характеристика головного мозга крыс различного возраста после ингаляционного воздействия эпихлоргидрина / К.А. Фомина // Укр. журн. клін. лаб. мед. — 2012. — Т. 7, № 2. — С. 153—156.
17. Шабанов П.Д. Дофамин и подкрепляющие системы мозга / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Ш.К. Мещеров. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
18. Шабанов П.Д. Основы наркологии / П.Д. Шабанов. — СПб.: Лань, 2002. — 560 с.
19. Яхно Н.Н. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению / Н.Н. Яхно, А.Н. Баринев, Е.В. Подчуфарова // Клиническая медицина. — 2008. — Т. 86, № 11. — С. 9—15.
20. Australian/New Zealand Standard. Procedures for specimen collection and the detection and quantitation of drugs of abuse in urine. — 2008. — AS/NZS 4308.
21. Bailey C.P. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence / C.P. Bailey, M. Connor // Curr. Opin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 60—68.
22. Drug testing at school and in the workplace, final publication containing all texts produced and adopted by Committee in ethical issues and professional standards on the subject. Council of Europe, Pompidou Group: P-PG/Ethics. — 2008. 5E.
23. Dyer K.R. Drug Alcohol Review / K.R. Dyer, C. Wilkinson // 2008. — Vol. 27. — P. 99—107.
24. EU Drugs Strategy (2005–2012), 15074/04, Council of the European Union, Brussels. — 2004.
25. Maghsoudi N. Programmed cell death and apoptosis – where it came from and where it is going: from Elie Metchnikoff to the control of caspases / N. Maghsoudi, Z. Zakeri, R.A. Lockshin // Exp. Oncol. — 2012. — Vol. 34 (3). — P. 146—152.
26. Maremmani I. Affective temperaments in heroin addiction / I. Maremmani, M. Pacini, D. Popovic // J. Affect. Disord. — 2009. — Vol. 117 (3). — P. 186—192.
27. O'Connor G. Complications of heroin abuse / G. O'Connor, G. McMahon // Eur. J. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 15, № 2. — P.104—106.
28. Voronkov M. Administration of nalbuphine to heroin addicts. Feasibility and short-term effects / M. Voronkov, D. Ocheret, S. Bondarenko // Heroin Addict Relat Clin Probl. — 2008. — №10 (1). — P. 19—24.

A.M. BEKESEVYCH

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Normal Anatomy, Lviv*

#### THE IMPACT OF DRUGS ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE NERVOUS TISSUE

Scientific work presents data analysis of professional literature on the impact of opioids on the structure of the nervous system. Especially valuable is data on the mechanism of opiate addiction as a result of the narcotic means activity through the opioid receptors which are in the central and the peripheral nervous systems.

**Key words:** nervous system, structure, opioid

**Стаття надійшла до редакції: 21.06.2014 р.**