

«Здоровый и больной мозг: от молекулярной физиологии к патологии, клинике и лечению»

Наиль Бурнашев

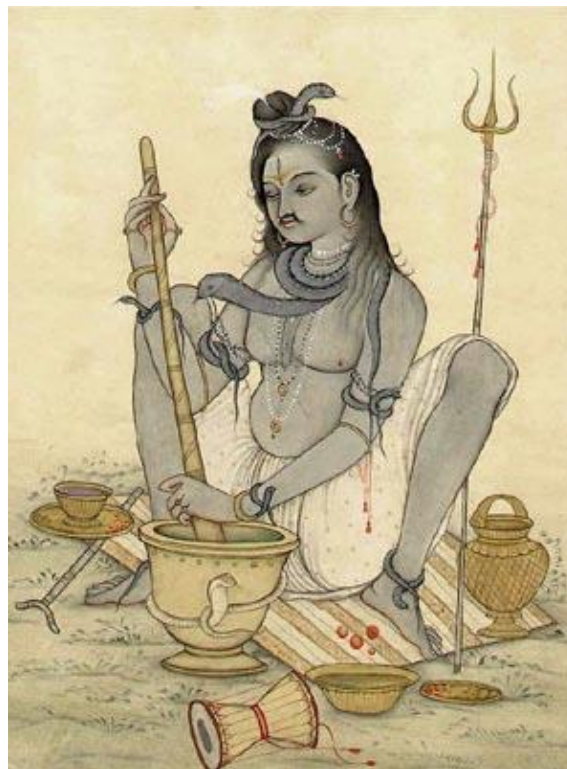


V Влияние наркотических веществ на работу мозга

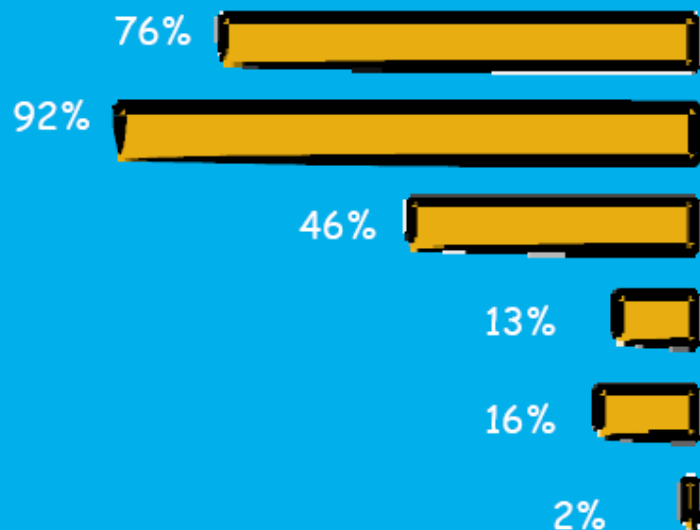
1. Эндоканнабиноидная система мозга

2. Механизмы влияния наркотических веществ на функции мозга

Пристрастие к наркотикам это хроническое заболевание, которое характеризуется побуждением к поиску и потреблению наркотика, потерей контроля над ограничением потребления, появление негативного эмоционального состояния (чувство дискомфорта, раздражительность, тревожность) при отсутствии наркотика.



- Толерантность - состояние, в котором необходимы возрастающие дозы препарата для поддержания эффекта, например, облегчения боли (обезболивания).
- Физическая зависимость является состоянием адаптации, характеризуемым толерантностью и началом острых симптомов и признаков отмены, если препарат вдруг перестали принимать или вводится антагонист к препарату (абстинентный синдром).
- Психологическая зависимость включает в себе тягу к веществу, удовлетворение в его использовании, желание принять его снова, чтобы получить удовольствие или избежать дискомфорта, и приводящая к непреодолимому желанию в его получении и использовании.
- Наркомания может включать все или любую комбинацию из приведенных выше терминов с дополнительным осознанием риска.



Процент людей, пробовавших наркотик



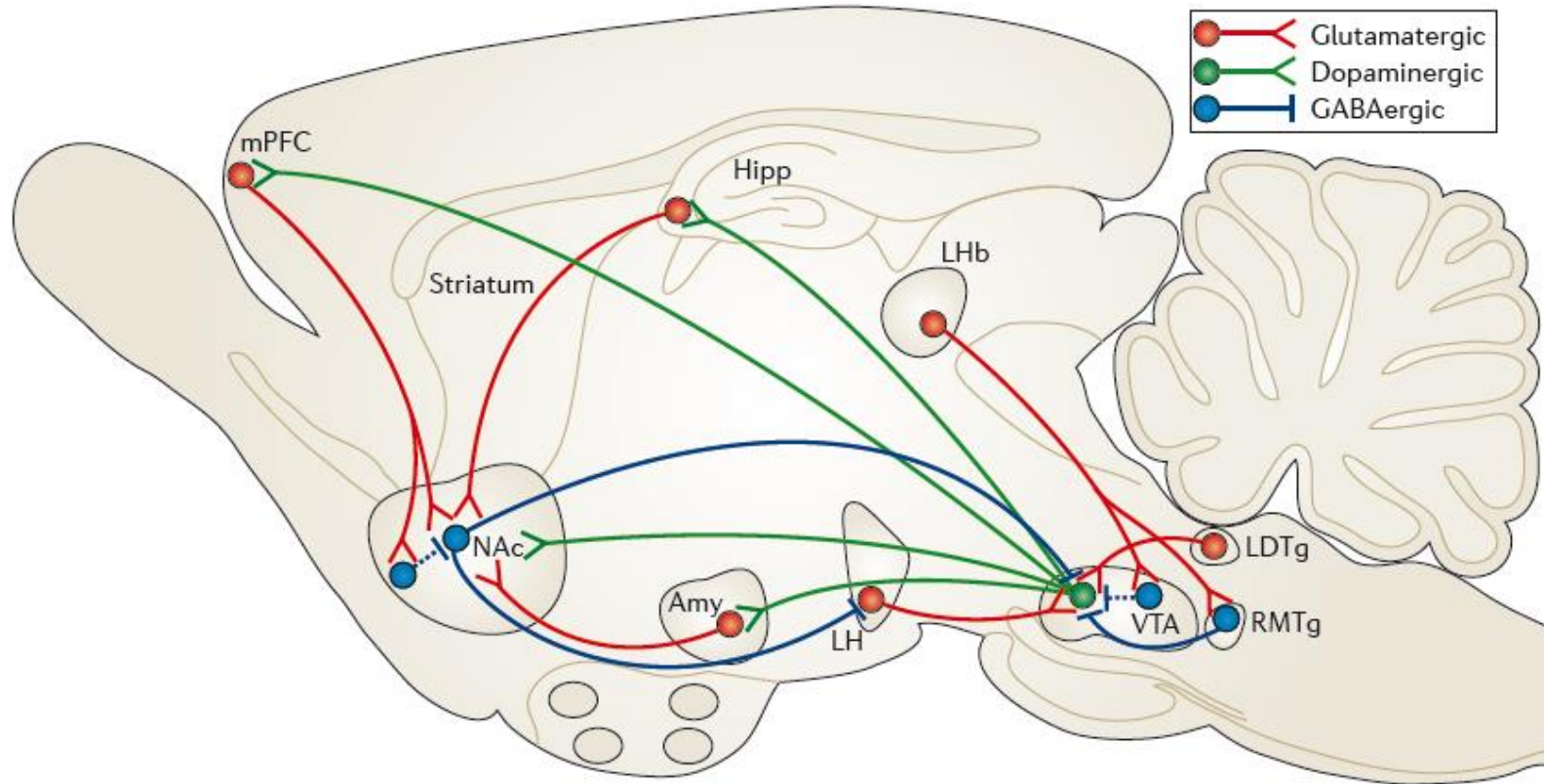
Процент пробовавших, ставших зависимыми

Основная причина, по которой люди начинают злоупотреблять каким-либо препаратом, – это активация системы вознаграждения.

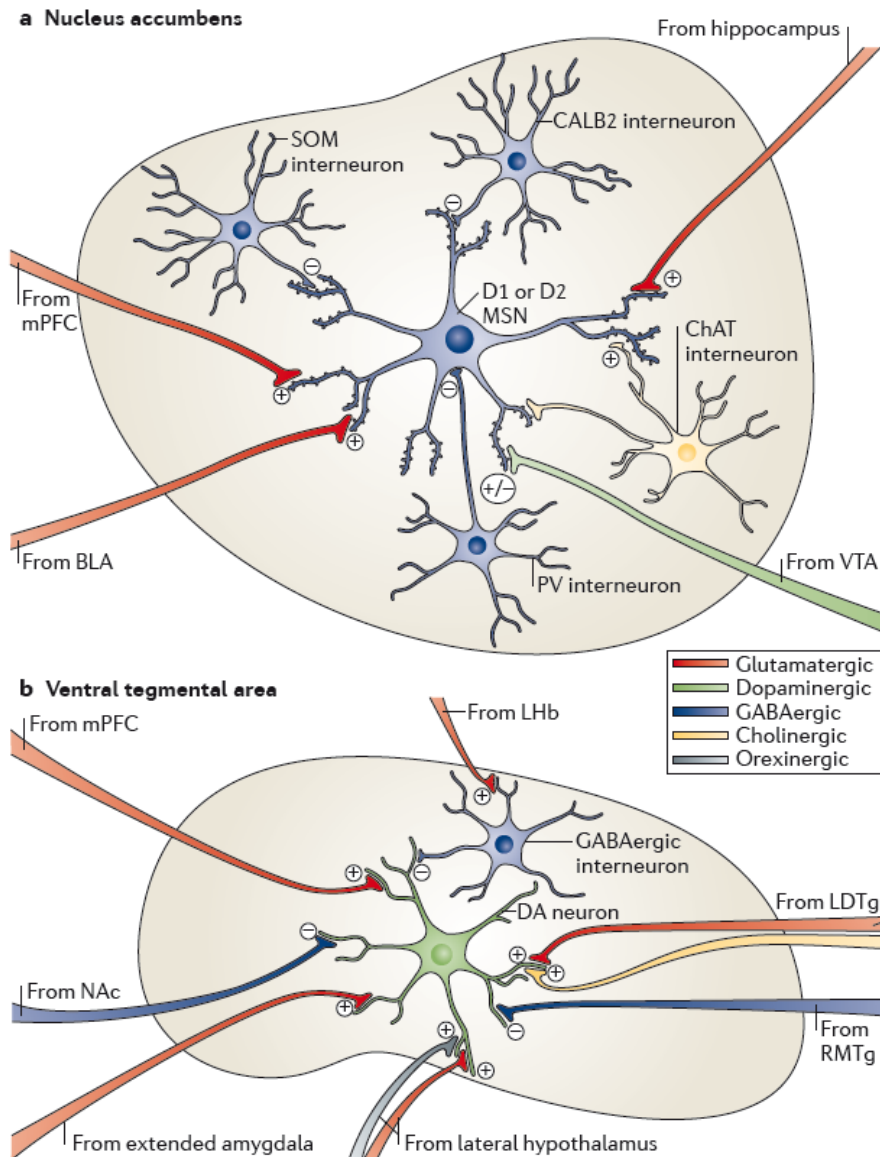
Система вознаграждения мозга:

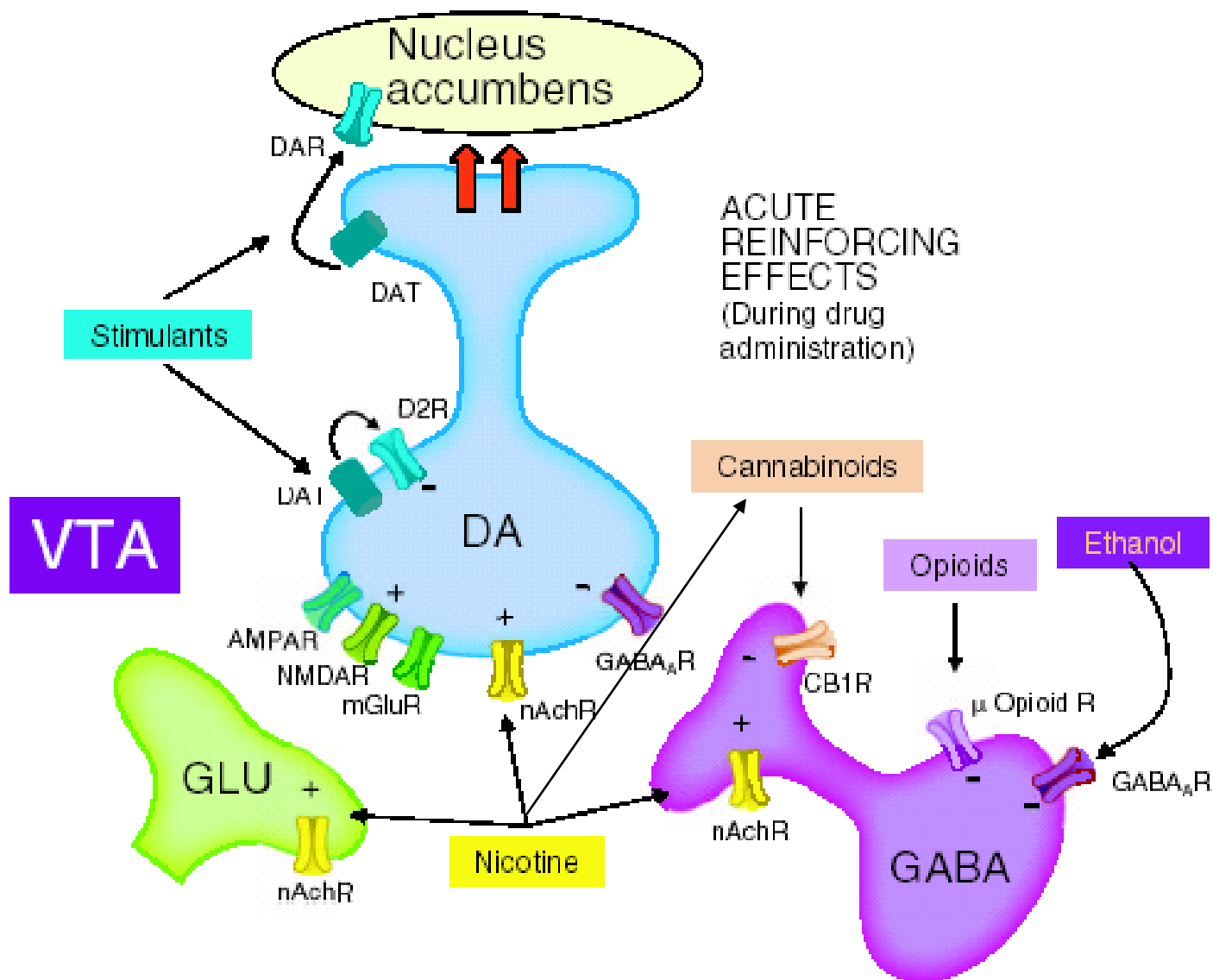
- Активируется натуральным вознаграждением для того, чтобы компенсировать биологические потребности
- Активируется вызывающими привыкание наркотиками при отсутствии биологических потребностей
- Претерпевает изменения при хроническом приеме лекарств

Основные нейронные сети системы вознаграждения мозга

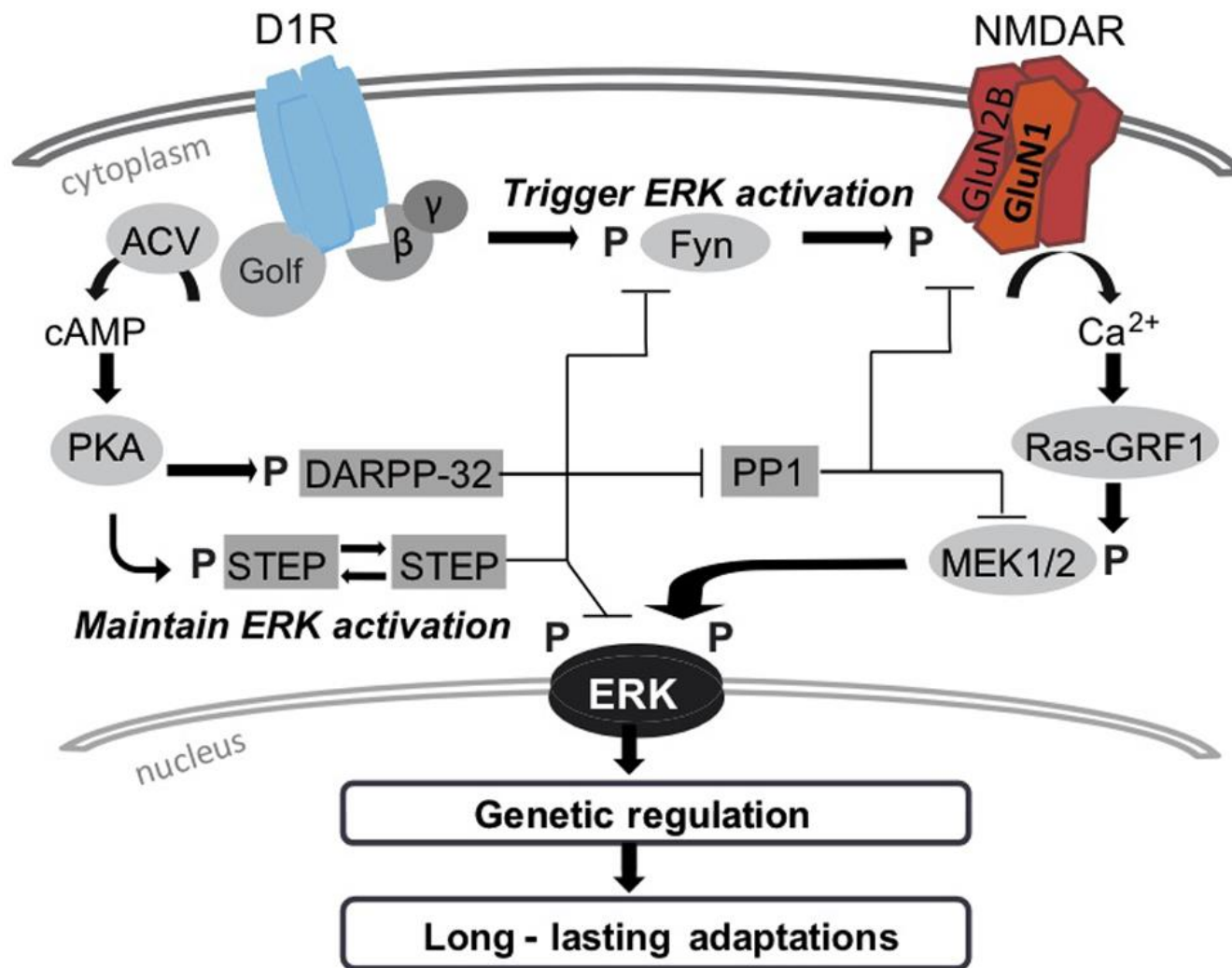


Локальные нейрональные сети в НАс и VTA



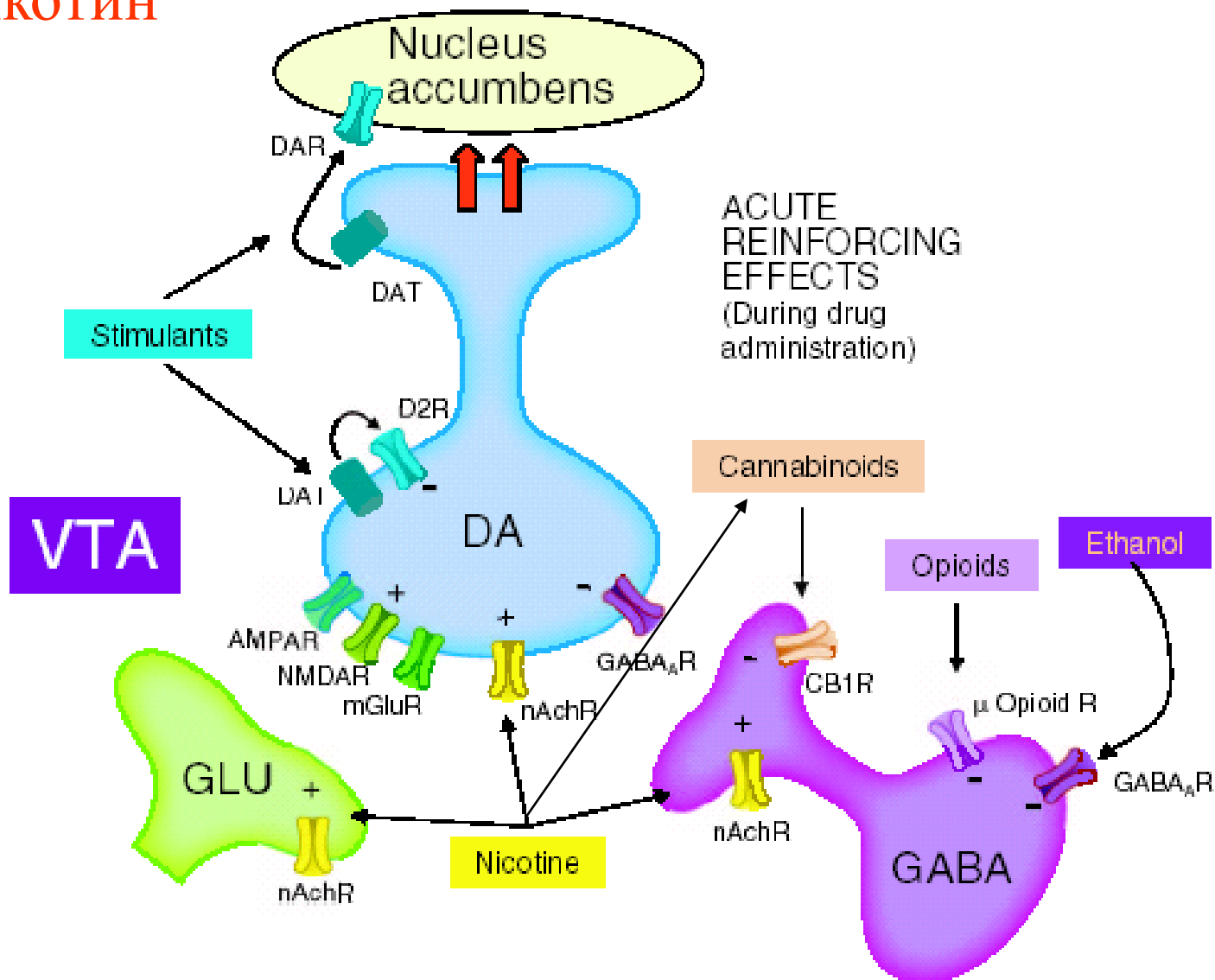


Конвергенция дофаминовой и глутаматной передачи сигналов на активацию ERK в ответ на наркотики



Наркотик	Первичный эффект	Вторичный эффект	Отмена
Cocaine Amphetamine	Dopamine-Transporter ↓	Dopamine ↑	Glutamate NMDA-Receptor overactivity
Nicotine	N-Acetylcholine Receptor ↑	Dopamine ↑	
Morphin Heroin	μ-Opiat-Rceptor ↑	Dopamine ↑	
Alcohol Benzodiazepine Barbiturate	GABA-A Receptor ↑	NMDA-Receptor ↓	
Phencyclidine Ketamine	Glutamate/ NMDA-Receptor ↓		
Cannabinoids	CB1-Receptor ↑	μ-Opiat-Receptor Dopamine ↑	
MDMA/Ecstasy LSD	Serotonin-Transporter ↓ Serotonin-Receptor (5HT _{2A})	Serotonin ↑ Dopamine ↑	

Никотин



Распределение никотиновых ацетилхолиновых рецепторов

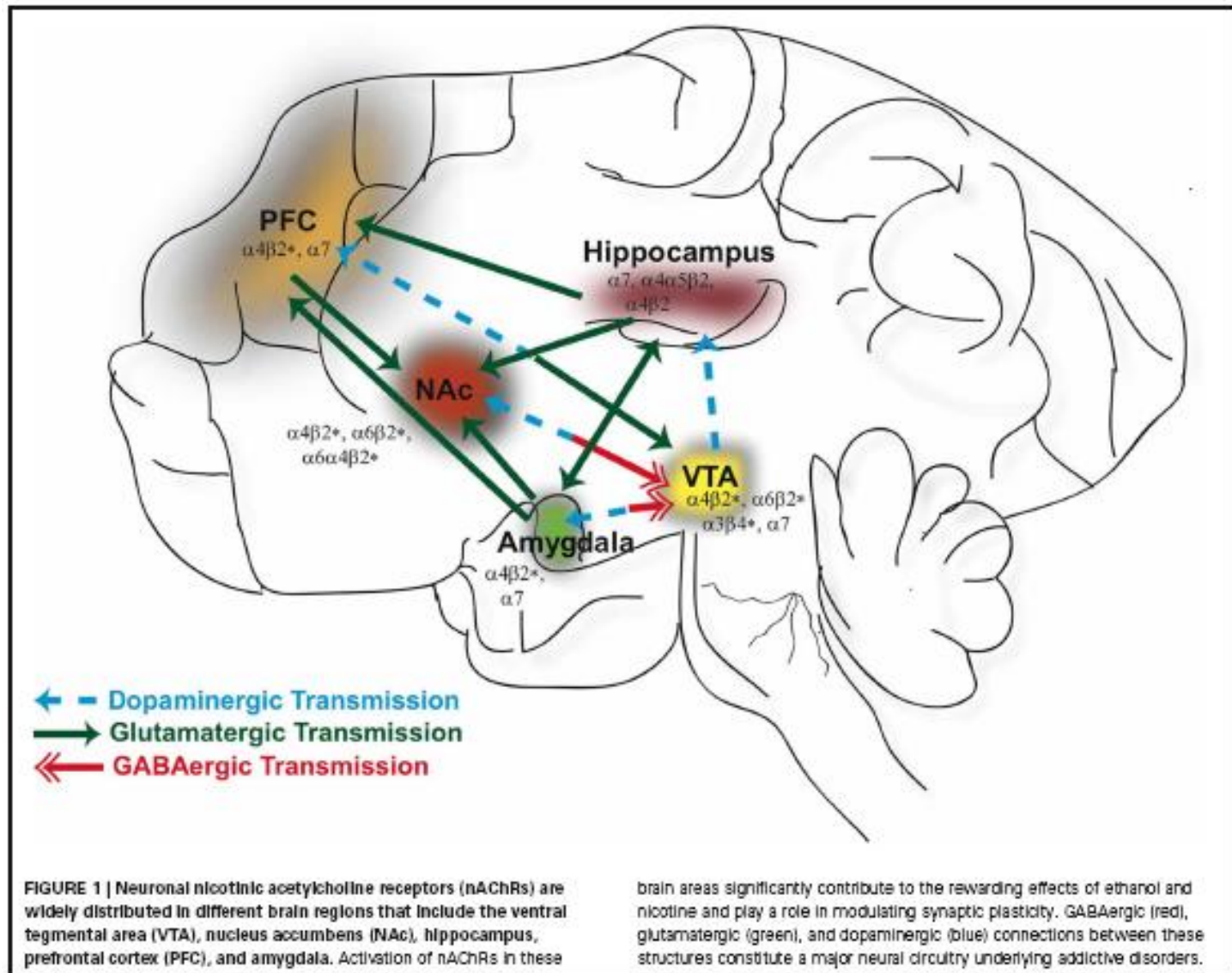


Table 1 | nAChRs modulate synaptic transmission in the mesolimbic system.

Location	nAChR subtype	Agonist	Outcome	Mechanism	References
Ventral tegmental area	$\alpha 7$ on presynaptic glutamatergic neurons	Nicotine	1. $\uparrow$ Dopamine (DA) release in the nucleus accumbens 2. Promotes long-term potentiation (LTP)	1. $\uparrow$ glutamate release onto NMDARs located on DAergic cell bodies 2. $\uparrow$ frequency of spontaneous postsynaptic currents (sEPSCs)	Manswelder and McGehee, 2000; Schilström et al., 2000; Pidoplichko et al., 2004
Nucleus accumbens		Nicotine	$\uparrow$ dendritic length and branches		Brown and Kolb, 2001; McDonald et al., 2007
Prefrontal cortex	Activation of nAChRs on soma of GABAergic interneurons	Nicotine	$\uparrow$ threshold for induction of spike-timing-dependent plasticity	1. $\uparrow$ GABAergic inputs to PFC layer 5 pyramidal neurons 2. $\uparrow$ inhibitory postsynaptic currents (IPSCs) 3. Reduces post-synaptic Ca^{2+} signals	Couey et al., 2007
	Activation of nAChRs on glutamatergic terminals	Nicotine	$\uparrow$ threshold for induction of spike-timing-dependent plasticity	1. $\uparrow$ glutamate release onto fast spiking interneurons 2. $\uparrow$ GABAergic inputs to PFC layer 5 pyramidal neurons 3. $\uparrow$ IPSCs 4. Reduces post-synaptic Ca^{2+} signals	Couey et al., 2007
		Nicotine	$\uparrow$ dendritic length and branches		Brown and Kolb, 2001

Экспозиция никотина в подростковом возрасте приводит к коротким и долговременным изменениям в синаптической пластичности в префронтальной коре крысы

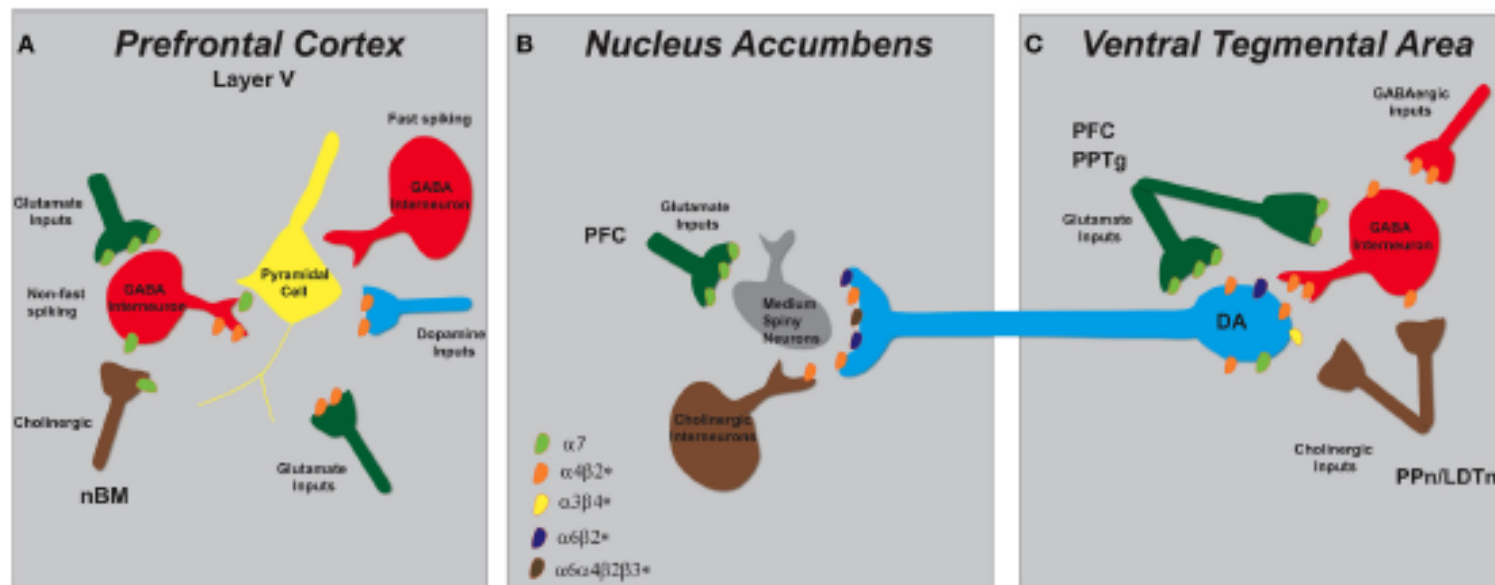
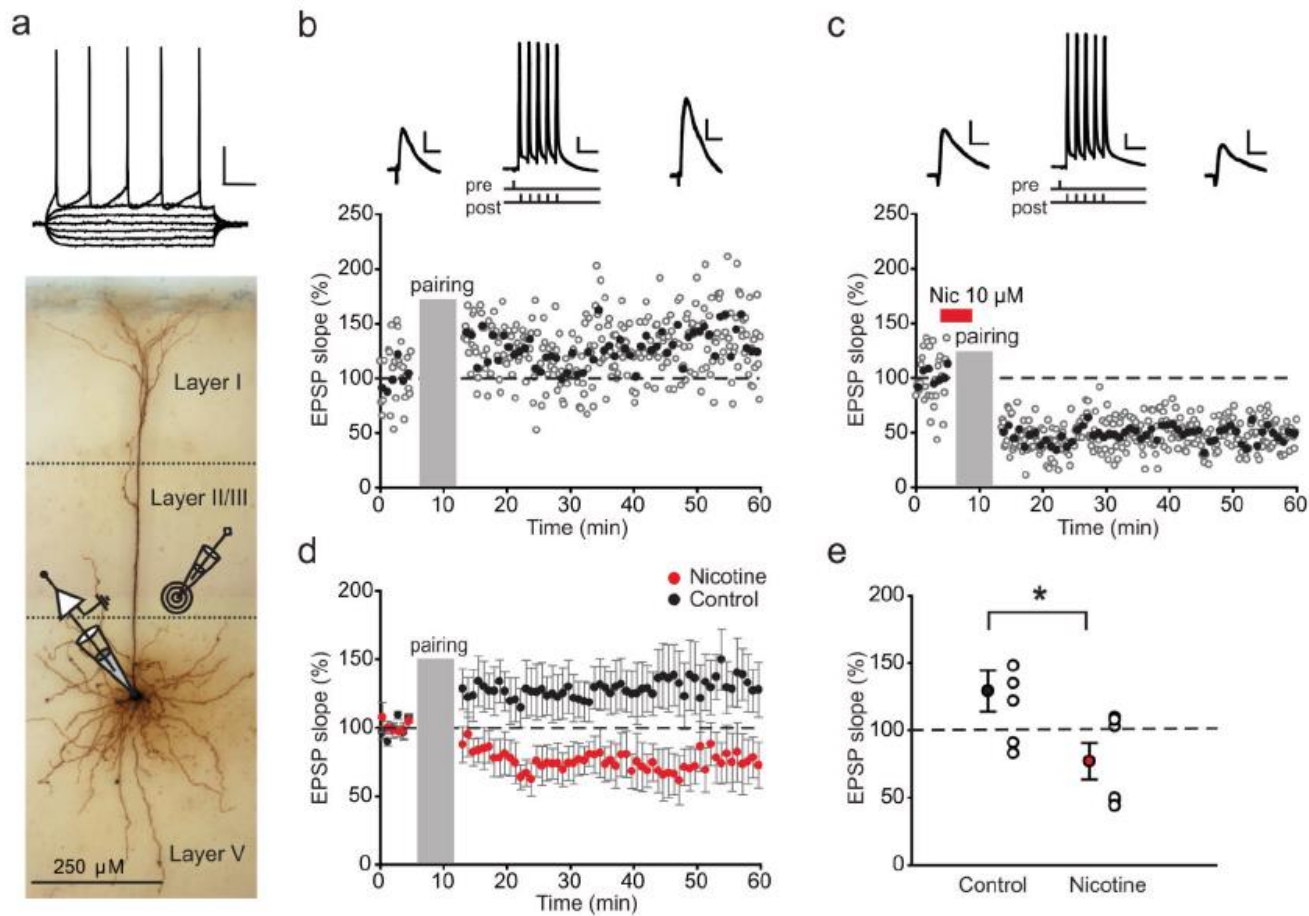


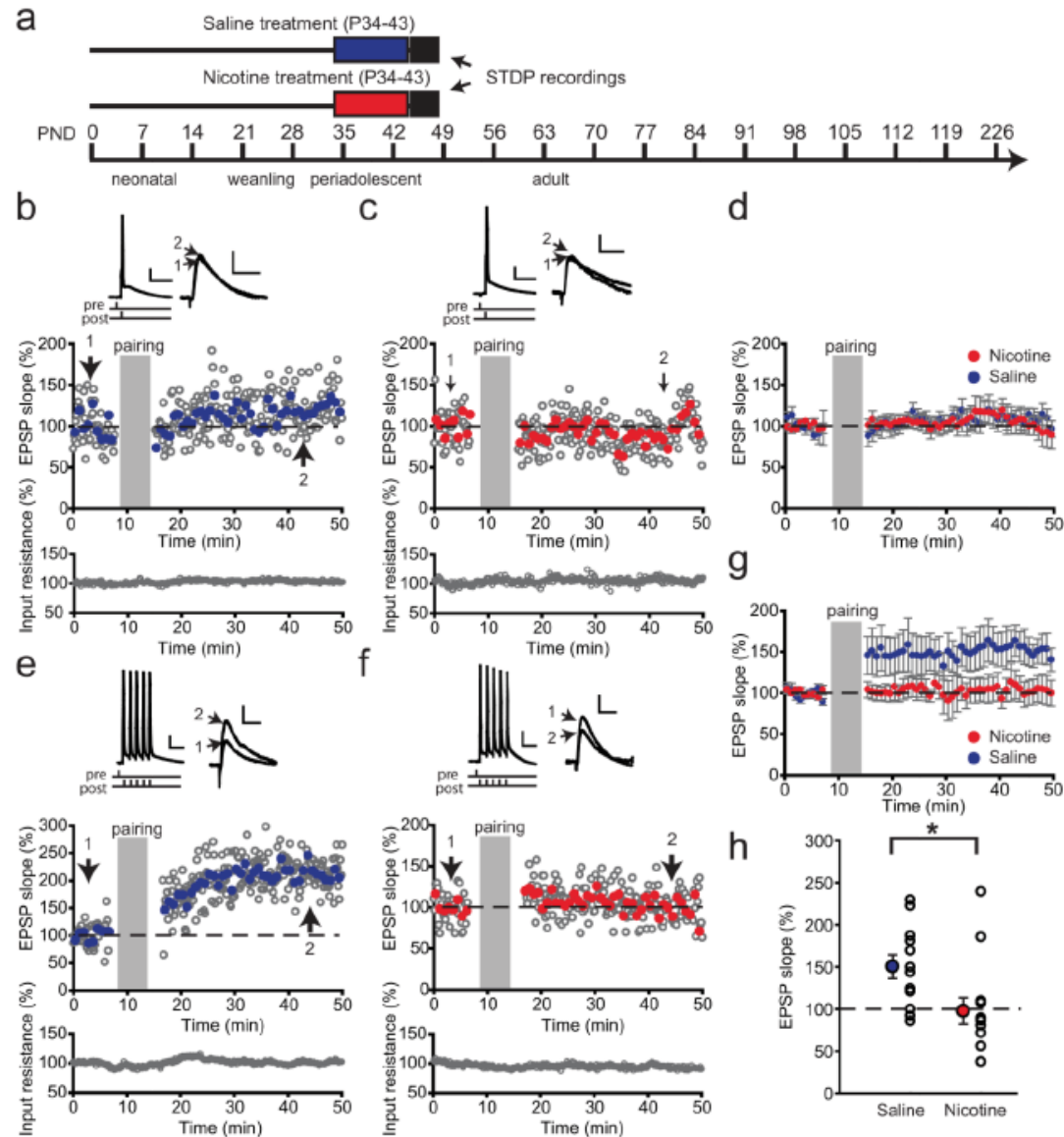
FIGURE 2 | Schematic representation of nAChR subtypes and circuit function in the mesolimbic dopaminergic system. (A) Pyramidal cells in layer V of the PFC lack nAChRs but their activity is modulated by excitatory and inhibitory neurons that do express them. There are two types of GABAergic interneurons, fast spiking and non-fast spiking, with only the latter bearing nAChRs ($\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2^*$). Distinct populations of glutamatergic inputs express either $\alpha 7$ or $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs while DA terminals projecting from the VTA contain $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs. Cholinergic inputs into the PFC arise from the nucleus basalis of Meynert (nBM). **(B)** In the NAc, nAChRs ($\alpha 4\beta 2^*$, $\alpha 6\beta 2^*$,

and $\alpha 6\alpha 4\beta 2^*$) expressed on DAergic terminals from the VTA mediate DA release based on the neuronal activity firing rate. A small population of tonically active cholinergic interneurons (~2%) is synchronized with DA cell firing. Glutamatergic inputs from the PFC endow $\alpha 7$ nAChRs. **(C)** The VTA receives cholinergic innervation from the pedunculo pontine (PPn) and laterodorsal tegmental nuclei (LDTn). In addition to the nAChRs localized on DA cell bodies, DAergic cell firing is modulated by $\alpha 4\beta 2^*$ (and possibly $\alpha 7$) nAChRs expressed on GABAergic interneurons and excitatory glutamatergic afferents from the PFC and the PPn.

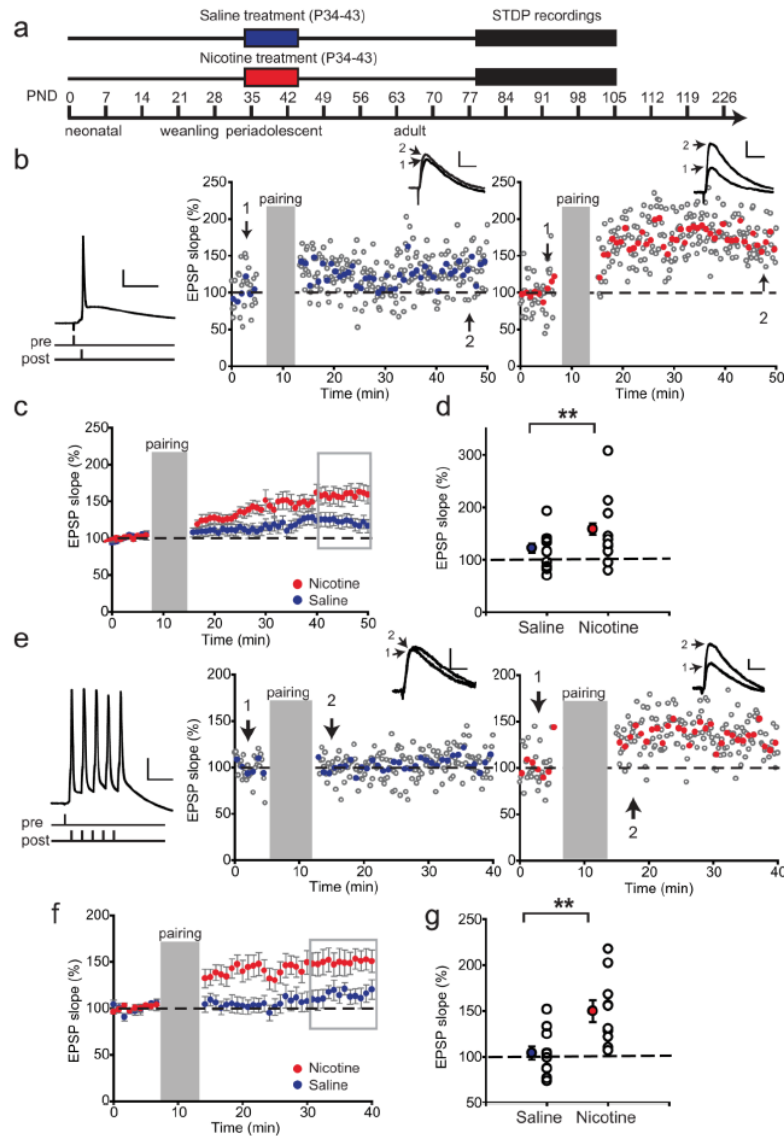
Приложение никотина в RFC крыс подросткового возраста сильно снижает tLTP.



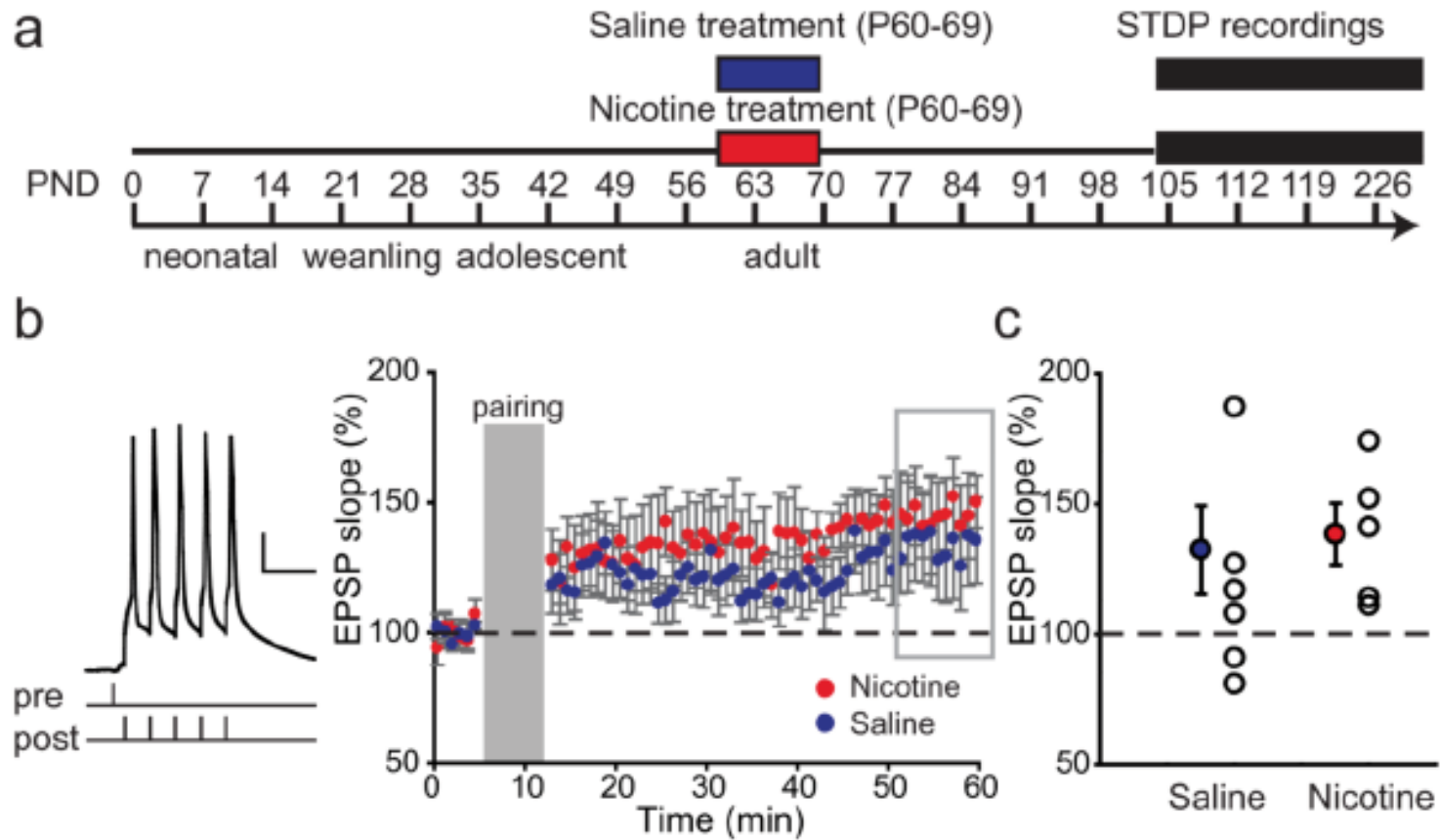
Экспозиция никотина в подростковом возрасте приводит к краткосрочному снижению tLTP.



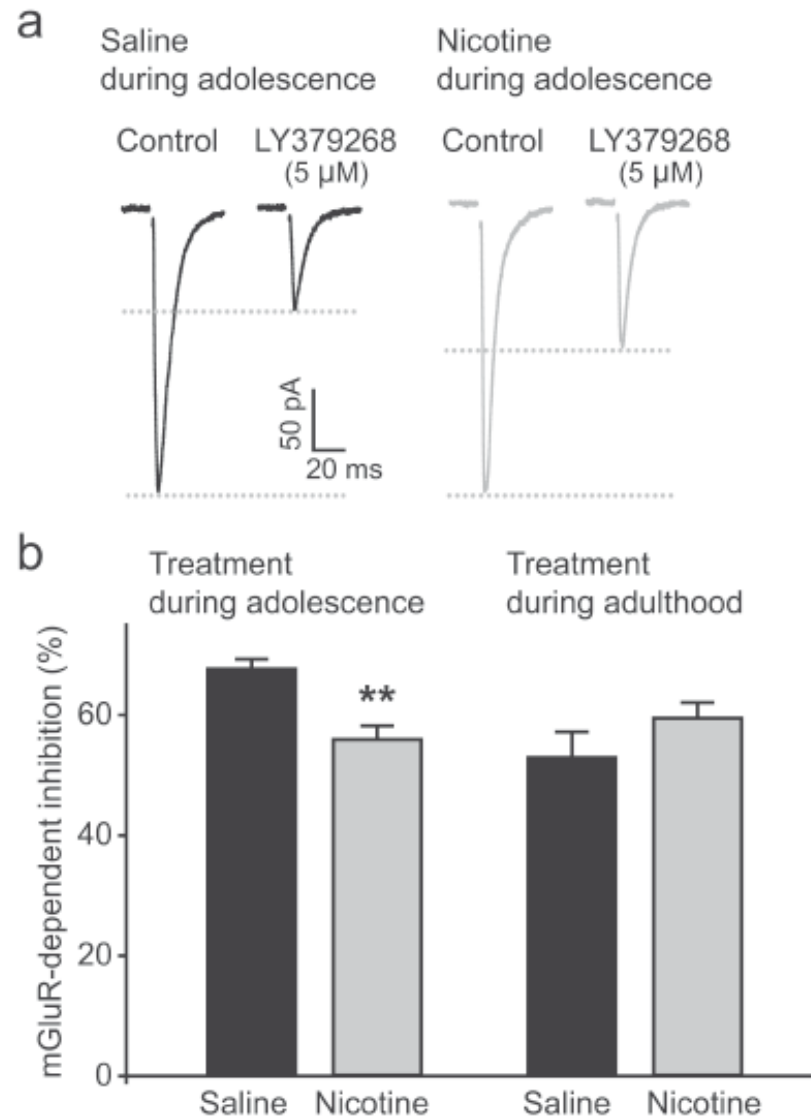
Экспозиция никотина в подростковом возрасте приводит к длительному увеличению LTP у взрослых крыс.



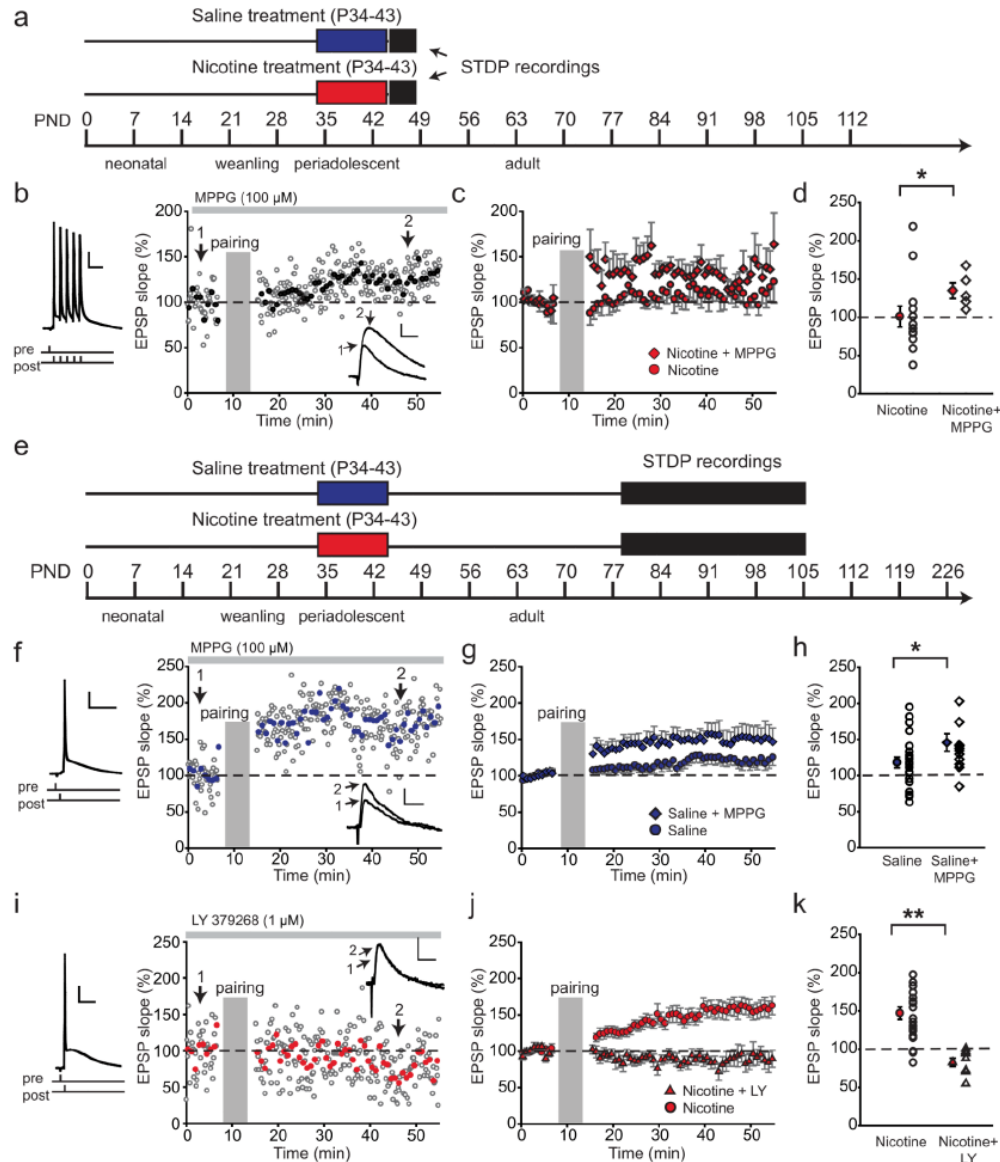
Экспозиция никотина во взрослом возрасте не приводит к долговременным изменениям в tLTP.



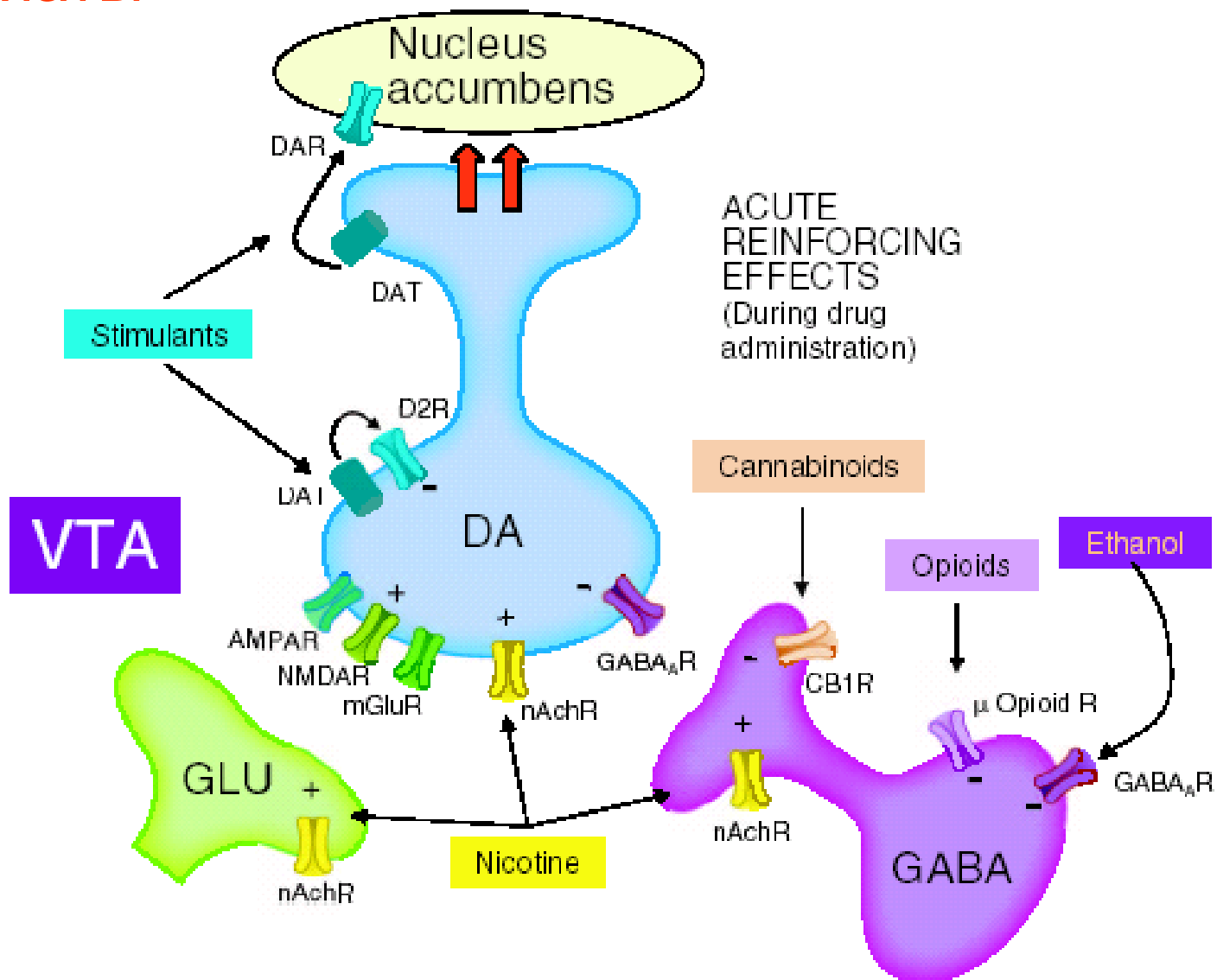
Сигнализация mGluR2 снижается у взрослых крыс после экспозиции никотина в подростковом возрасте.



Нарушение сигнализации mGluR2 несет ответственность за краткосрочные и долгосрочные изменения в tLTP после экспозиции никотина в подростковом возрасте.

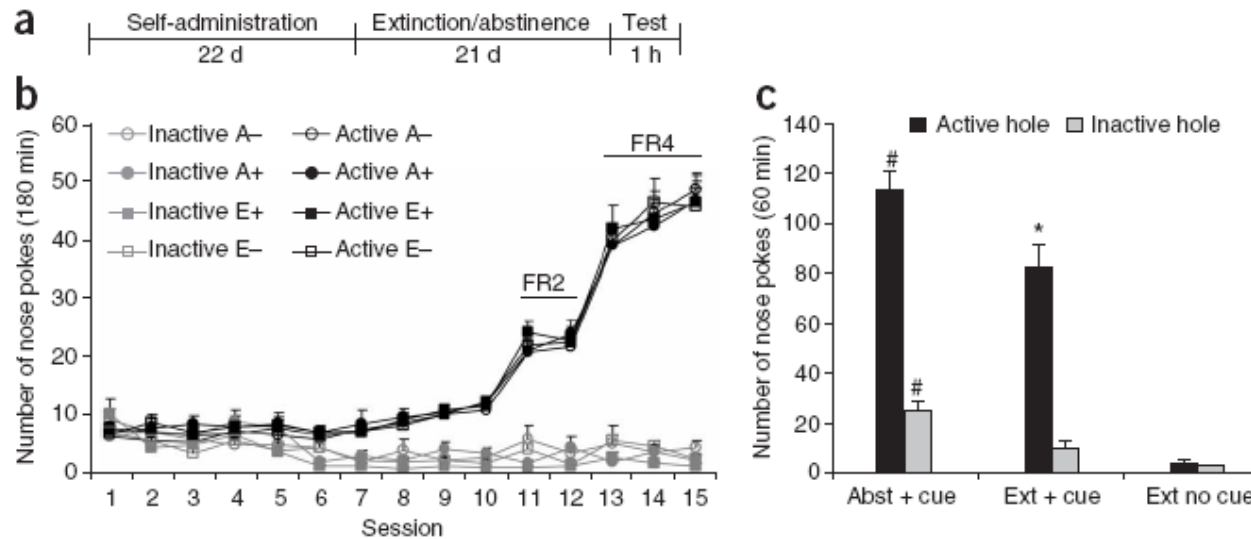


Опиаты

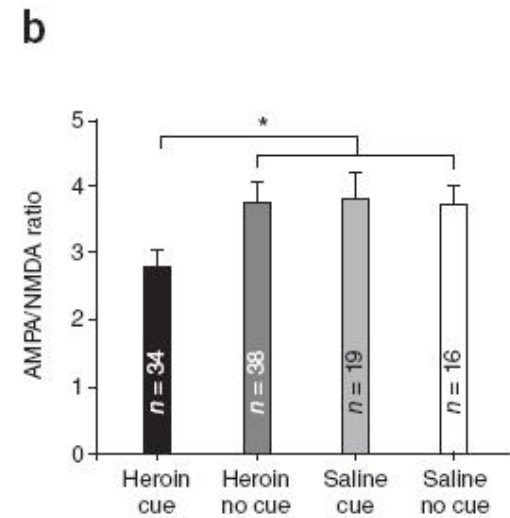
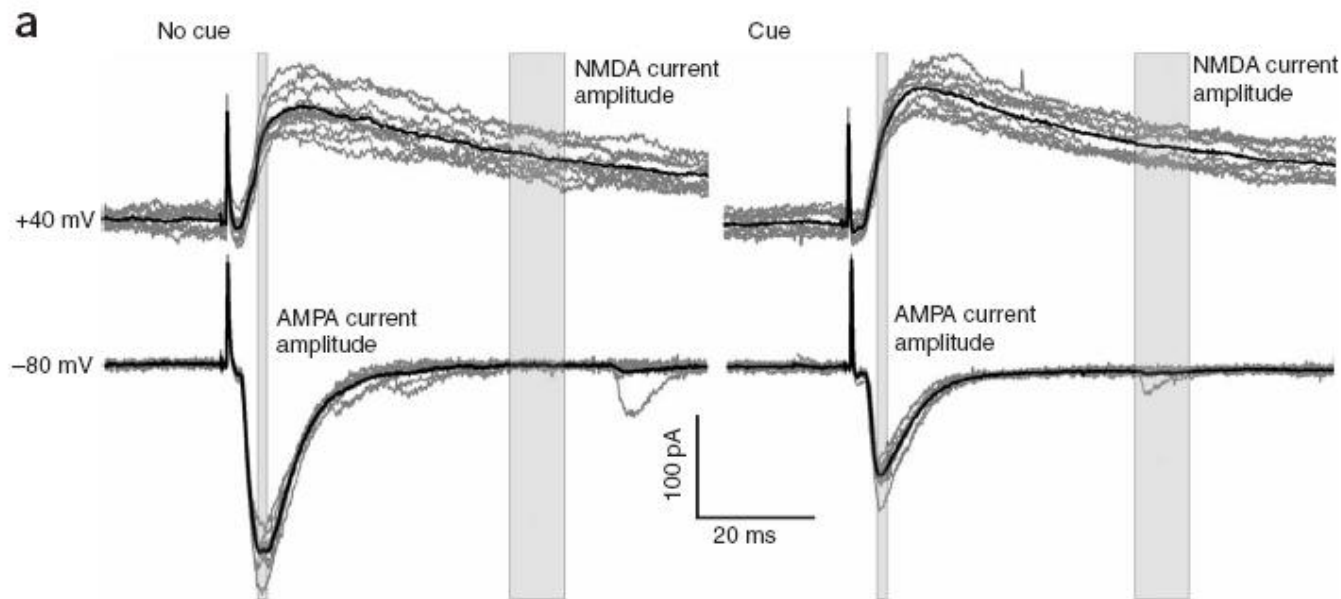


Пластичность AMPAR префронтальной коры имеет решающее значение для кью-индуцированного рецидива поиска героина

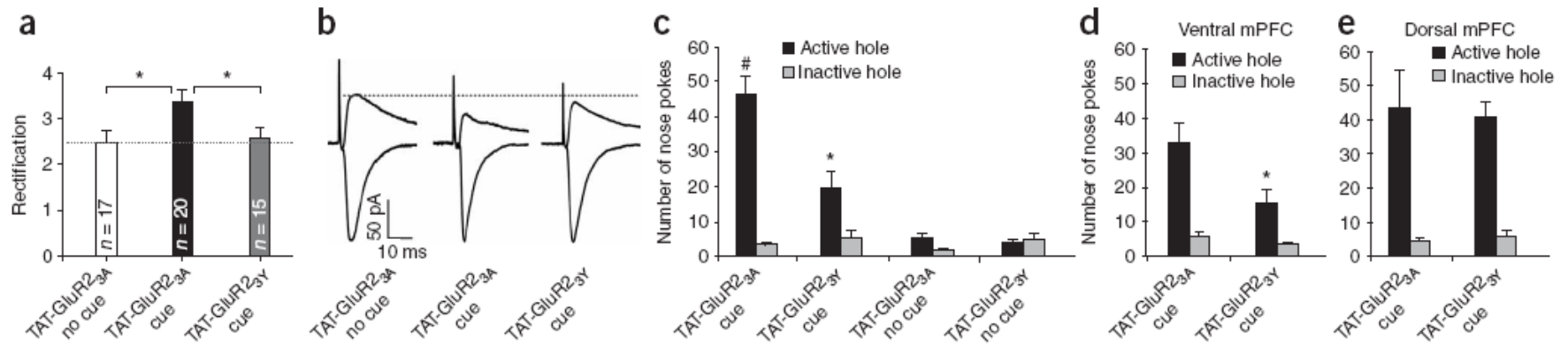
Употребление героина и рецидив.



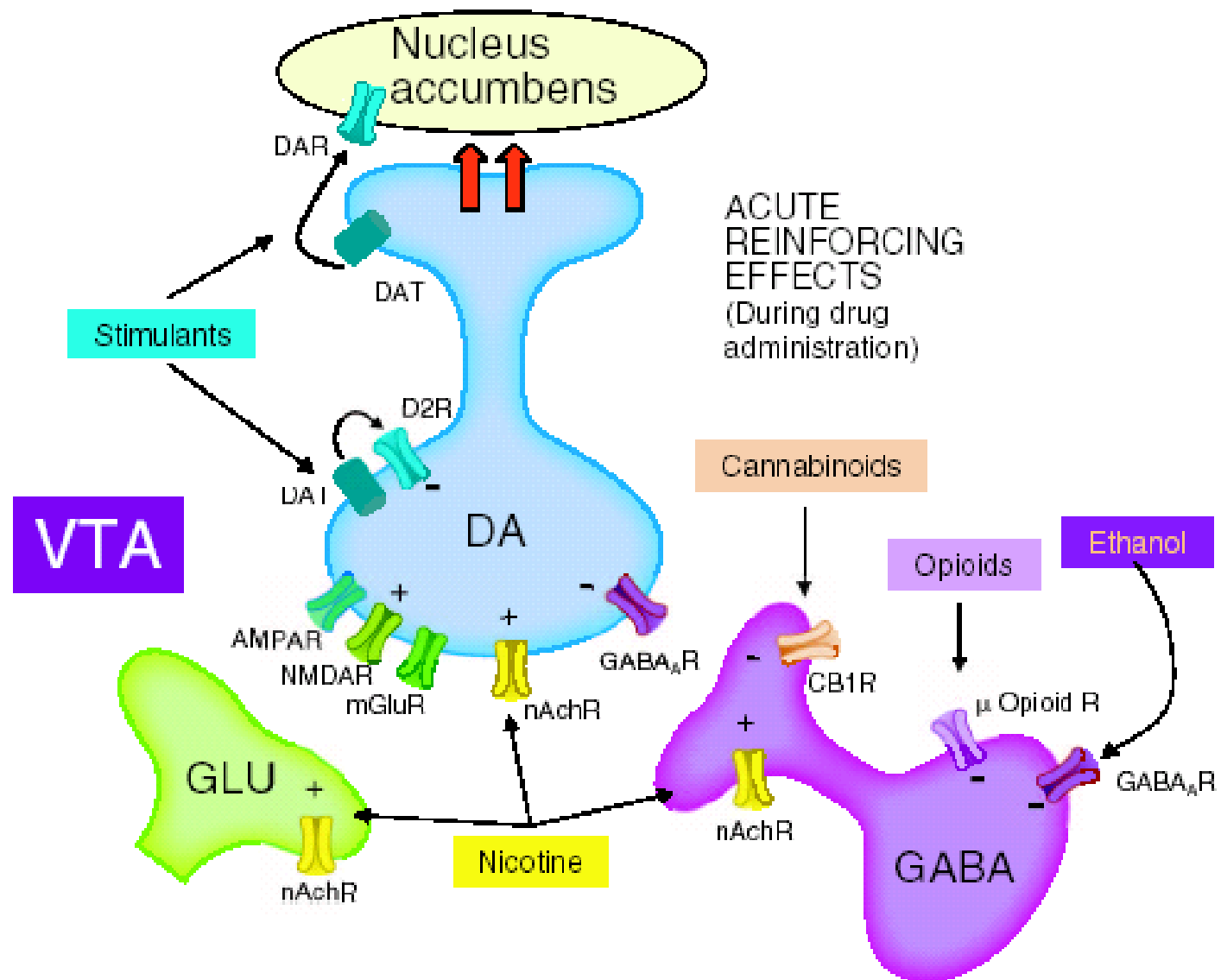
Кью-индуцированное стремление к героину изменяет синаптические AMPAR



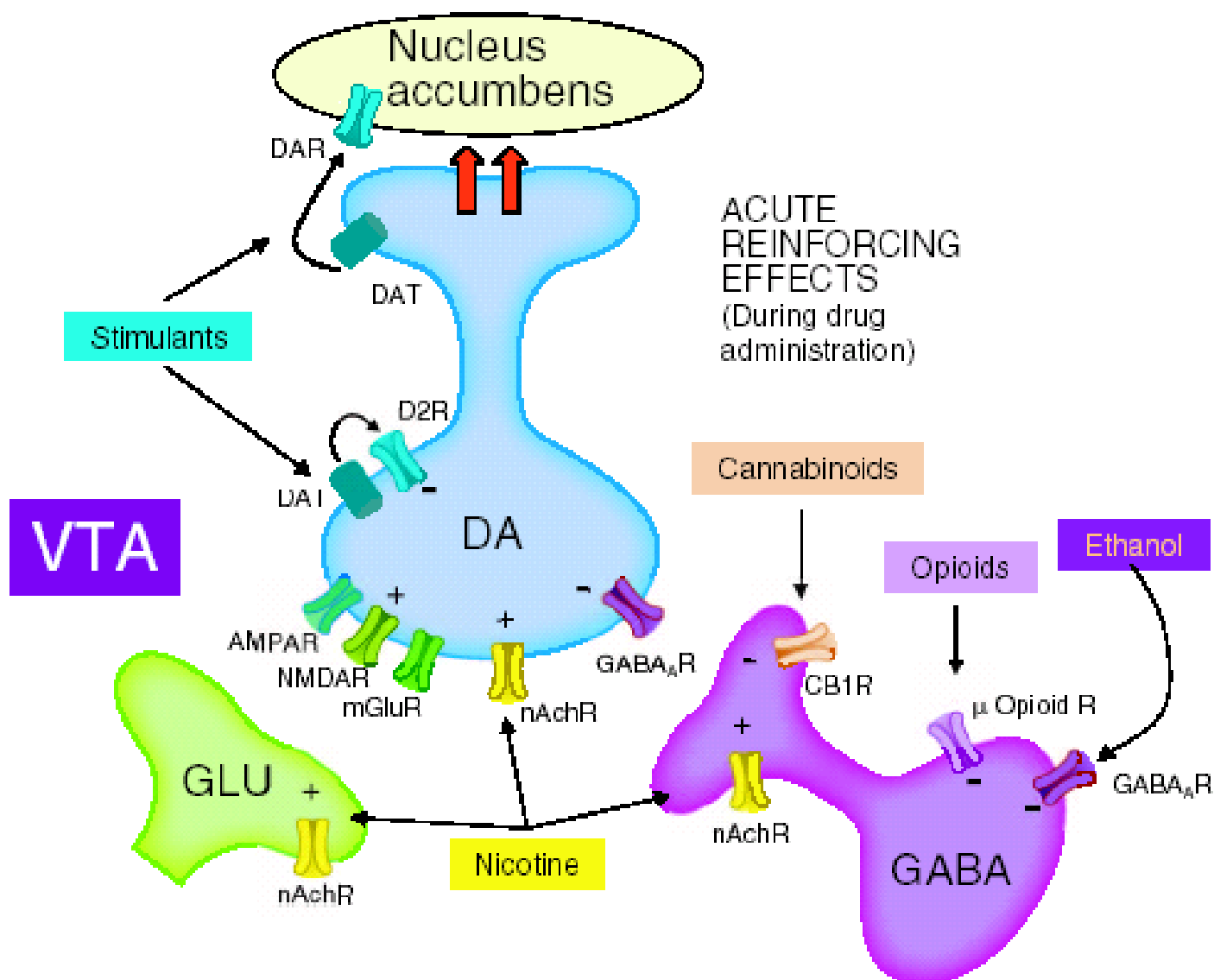
Блокада эндоцитоза GluR2 ослабляет Кью-вызванный поиск героина



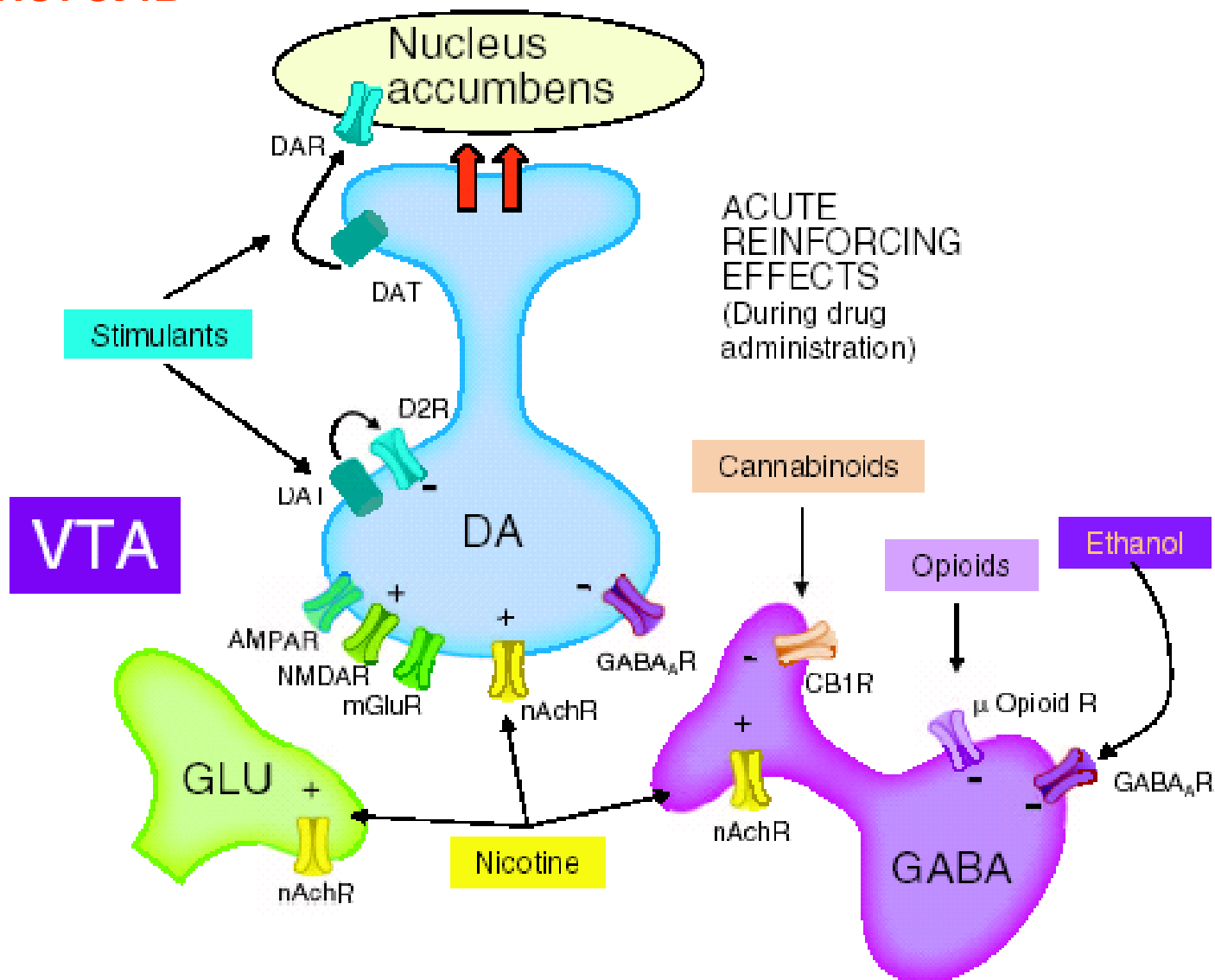
Стимуляторы



Каннабис



Алкоголь



Наркотик	Мишень	Отмена
Cocaine Amphetamine	Dopamine- Transporter ↓	glutamatergic hyperactivity
Nicotine	N-Acetylcholin Receptor ↑	
Morphine Heroin	μ-Opiat- Receptor ↑	
Alcohol Benzodiazepine Barbiturate	GABA-A Receptor ↑	
Phencyclidine Ketamine	Glutamate/ NMDA-Receptor ↓	
Cannabis	CB1-Receptor ↑	
MDMA/Ecstasy LSD	Serotonin-Transporter ↓ Serotonin-Receptor (5HT _{2A})	