

Роль субстанции П в формировании опиной зависимости

СУДАКОВ С.К. д.м.н., профессор, зав. лаборатории нейробиологии влечений НИИ наркологии Минздрава РФ, Москва

Предлагаемый обзор значительного числа работ отечественных и зарубежных специалистов посвящен изучению роли субстанции П (СП) в механизмах действия опиатов, и, в частности, в механизмах формирования опиной зависимости. Автор считает доказанным факт участия СП и NK1-рецепторов в механизмах формирования зависимости и синдрома отмены. По-видимому, увеличение в центральной нервной системе содержания СП, что приводило бы к накоплению в тканях N-концевого фрагмента, на фоне блокады NK1-рецепторов, могло бы быть действенным средством для купирования как опиоидного абстинентного синдрома, так и патологического влечения к наркотику у больных наркоманией.

Введение

Аминокислотная последовательность ундекапептида, обнаруженного первоначально в нервной ткани и названного субстанцией П (далее — СП) [13, 21] была описана в работе Chang M. с соавторами [11]. В настоящее время определено, что выделяющаяся из синаптических окончаний СП специфически связывается с NK1-рецепторами. Несмотря на интенсивное изучение данного нейропептида, функции СП до сих пор окончательно не ясны. Считается, что СП принимает участие, в механизмах формирования боли [12, 29, 30, 32], в механизмах тревожности [16, 20] и эмоционального стресса [4, 34]. Механизмы этих же процессов в огромной мере обеспечиваются эндогенными опиоидными системами, что говорит о тесном взаимодействии системы СП и эндогенных опиоидов. Так, показано, что выделение СП из пресинаптических окончаний находится под контролем пресинаптических опиоидных рецепторов [14, 27, 36, 44]. И, наоборот, функционирование опиоидных рецепторов находится под влиянием СП [24]. Исходя из этого, в настоящий момент происходит довольно серьезное изучение роли СП в механизмах действия опиатов, и, в частности, в механизмах формирования опиной зависимости.

Изменения в системе СП при остром введении опиатов

Формирование зависимости начинается с острого действия наркотического вещества и вначале острые эффекты лишь суммируются. Имеется существенное количество работ, посвященных исследованию изменения уровней СП в тканях мозга или характеристик NK1-рецепторов при остром введении морфина или других опиатов, а также антагонистов опиатных рецепторов. Большинство этих работ связано с изучением механизмов боли и обезболивания. Было показано, что болевая афферентация вызывает увеличение уровня СП в как в спинном мозге [29], так и в тех отделах головного мозга, которые связаны с проведением ноцицептивной информации [45]. Важно, что этот эффект блокировался антагонистом опиатных рецепторов, налоксоном [29]. Однако, в таких областях, как гипоталамус или стриатум, имеющих отношение к эмоциональной оценке боли, болевая стимуляция либо не изменяла [45], либо также увеличивала [36] содержание СП. Показано, что введение морфина или других опиатов, вызывая антиноцицептивный эффект, приводит к подавлению вызванного болью выброса СП из первичных чувствительных нейронов спинного мозга [12, 29]. В то же время, влияние морфина на содержание СП в других областях ЦНС не столь однозначно. Так, было обнаружено [45], что морфин приводил к подавлению, вызванного

болью увеличения выброса СП в околоводопроводном секторе вещества. Этот эффект блокировался антагонистом опиатных рецепторов, налоксоном. Введение морфина вызывало увеличение уровней СП в стриатуме и гипоталамусе, и этот эффект также блокировался налоксоном [36]. В каудальном ядре тройничного нерва наблюдались фазные изменения K^+ зависимого выброса СП (подавление, а затем усиление). При этом фоновый уровень СП под действием морфина не изменялся [41]. Введение морфина в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в течение 50 минут приводило к достоверному снижению содержания СП в гипоталамусе и гиппокампе крыс (наши неопубликованные данные).

Показано, что болевая стимуляция приводит к интернализации NK1-рецепторов в спинном мозге. При этом, введение морфина, особенно в сочетании с антагонистами NK1-рецепторов, приводит к подавлению этого процесса [44].

Влияние СП на эффекты острого введения опиатов

Введение СП приводило к возникновению гипералгезии [37, 38, 40]. Трансгенные мыши с повышенным синтезом СП в нейронах спинного мозга, обладали гиперчувствительностью к механическим и термическим болевым стимулам [30]. Существуют, правда сведения и о анальгетическом влиянии больших доз СП [2, 38]. Тем не менее, введение СП приводило либо к двухфазному изменению морфин-вызванной гипералгезии [40], либо к ее потенциации [24].

Кроме этого, описано увеличение под влиянием СП, вызванного морфином выброса аденозина в спинном мозге [9], а также подавление морфином вызванного СП экспрессии *c-fos*, также в нейронах спинного мозга [37].

Нами было показано [2, 3, 42], что у инбредных крыс с большим уровнем СП в гипоталамусе, гиппокампе и среднем мозге, по сравнению с крысами с меньшим содержанием данного пептида в мозге, анальгетическое действие морфина снижено. У этих животных также отмечалась пониженная эмоциональность и сниженный уровень тревожности, определенный в различных экспериментальных моделях [1].

Таким образом, СП играет важную роль в формировании болевых ощущений. Этот процесс включает в себя, в основном, антагонистическое взаимодействие с эндогенной опиоидной системой. А обезболивание морфином в огромной степени определяется подавлением активности системы СП, особенно в спинном мозге. Однако, эмоциональная окраска болевых реакций (отрицательные эмоции), по-видимому, также находится под влиянием этих двух систем — СП и эндогенных опиоидов, причем это влияние не всегда антагонистическое.

СП и система подкрепления

Несомненно, на первых этапах формирования зависимости основную роль выполняет система подкрепления, центральное звено которой представлено нейронами покрышки, окончания которых располагаются в прилежащем ядре и полосатом теле. Существует ряд исследований, в которых показано, что введение СП приводит к активации системы подкрепления. В ранней работе группы авторов [5], посвященной этому вопросу, было показано, что периферическое введение СП в дозах от 50 до 250 мкг/кг вызывает снижение внеклеточной концентрации дофамина в неостриате. При этом снижение уровня дофамина не сопровождалось изменениями концентрации его метаболитов. Каких-либо изменений уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре после периферического введения СП, эта группа исследователей не обнаружила. Однако, позже [6] исследователи признали, что периферическое введение СП в тех же дозах вызывает положительно-подкрепляющий эффект, сопровождающийся увеличением экстраклеточного дофамина в полосатом теле. Одностороннее введение СП в область базального ганглиолярного ядра вызывало подкрепляющее действие и обуславливало формирование поведения «предпочтения места». При этом, инъекции СП у большинства животных вызвали выброс дофамина в контралатеральном прилежащем ядре. Причем, у тех животных, у которых по той или иной причине увеличения внеклеточной концентрации дофамина не было, поведение «предпочтения места» не формировалось [7].

Непосредственное действие СП в области полосатого тела не вызывало каких-либо изменений уровней внеклеточного дофамина и его метаболитов в этой же структуре, а приводило к выраженному увеличению выброса ацетилхолина. При этом было показано, что этот эффект развивается при участии NK-1 рецепторов, так как селективные антагонисты CP-96,345 и RP-67580 дозозависимо его редуцировали [19]. Однако, периферическое введение СП, вызывающее положительно-подкрепляющий эффект, существенно снижало внеклеточную концентрацию ацетилхолина в прилежащем ядре и неостриате [6]. Таким образом, доказано, что СП может оказывать активирующее влияние на систему подкрепления, однако, это влияние по-видимому, не прямое и осуществляется при участии промежуточных систем и структур, возможно, связанных с эндогенными опиоидами.

Логично предположить, что и, наоборот, чувствительность к положительно-подкрепляющему действию опиатов может зависеть от эндогенной системы СП. Нами были проведены эксперименты, направленные на исследование роли СП в индивидуальной чувствительности к положительно-подкрепляющему действию морфина. Первичный положительно-подкрепляющий эффект оценивали у крыс линии WAG/G и F-344 по выраженности инициации поведения внутривенного самовведения морфина. Крыс ежедневно на 1 час помещали в специальную инструментальную камеру, где обучали пятикратно нажимать на рычаг, в результате чего, через вживленный в яремную вену катетер, им поступало 33, 50 или 100 мкг морфина гидрохлорида, растворенного в изотоническом растворе хлорида натрия. Результаты данного эксперимента представлены на рис.1. Можно отметить, что в первые дни крысы линии F-344 вводят себе существенно большее количество морфина, чем крысы линии WAG/G. Причем разница более существенна при самовведении малых доз. Это свидетельствует о том, что чувствительность к первично-положительному действию морфина у крыс линии F-344 выше, чем у крыс линии WAG/G. У животных обеих линий радиоиммунологическим методом было определено содержание СП в гипоталамусе, гиппокампе и среднем

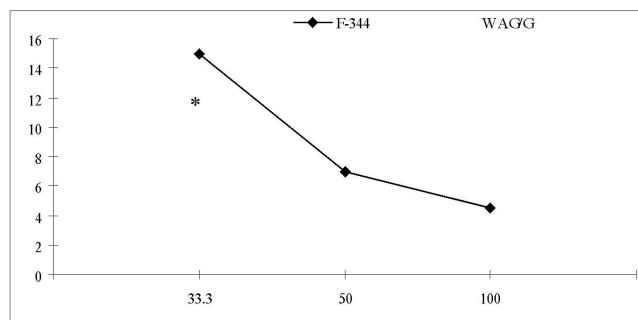


Рис. 1. Количество внутривенных инъекций морфина, произведенных крысами WAG/G и F-344. По оси абсцисс — доза морфина в одной инъекции (мкг/кг).
* — $p < 0.05$

мозге. Оказалось, что во всех структурах у крыс линии F-344 содержится меньшее количество СП. Эти данные позволили нам предположить, что пониженный уровень СП в мозге может определять высокую индивидуальную чувствительность крыс к первично-подкрепляющему действию морфина. Для подтверждения данного положения мы провели эксперименты по исследованию влияния введения СП на выраженность инициации поведения внутривенного самовведения морфина у крыс линии WAG/G и F-344. Оказалось, что внутрибрюшинное введение СП в дозе 50 мкг/кг приводило к подавлению инициации данного поведения. Наибольший эффект СП оказывала на частоту самовведения малых доз морфина, особенно у

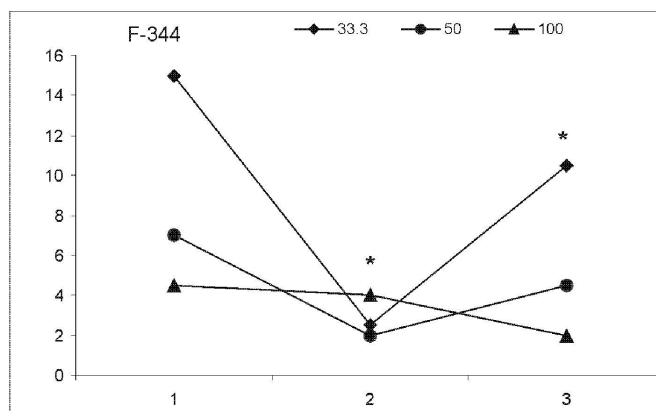
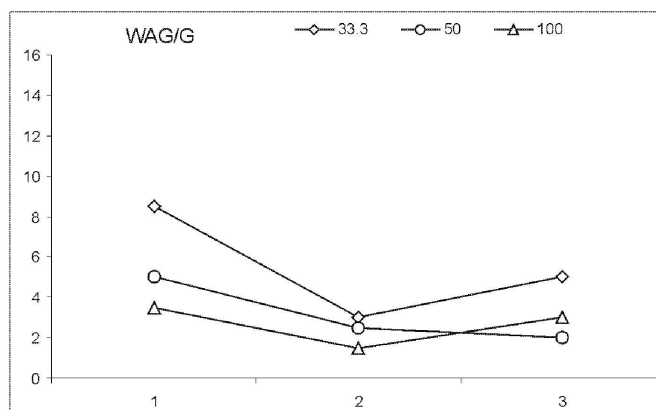


Рис. 2. Количество внутривенных инъекций морфина, произведенных крысами WAG/G и F-344 до (1), на фоне действия СП (2) и сутки спустя (3).
* — $p < 0.05$

крыс линии F-344. На следующий день после введения СП, поведение самовведения морфина постепенно восстанавливалось (рис.2). Результаты наших экспериментов косвенно указывают на то, что СП может оказывать тормозное действие в ЦНС на ощущение положительно-подкрепляющего действия опиатов. Однократная часовая сессия самовведения морфина приводила к снижению содержания СП по сравнению с оперированными крысами, получавшими изотонический раствор хлорида натрия, только в гипоталамусе у крыс линии WAG/G (рис.3). Это могло свидетельствовать о постепенном повышении чувствительности к положительно-подкрепляющему действию морфина у крыс этой линии после однократной сессии, в отличие от крыс линии F-344, у которых достоверного снижения уровня СП однократная сессия самовведения не вызывала. Действительно, оказалось, что в дальнейшем у крыс линии F-344 происходило постепенное угашение поведения внутривенного самовведения больших доз морфина, в то время как у крыс линии WAG/G, самовведение морфина в течение 9 дней было стабильным (рис.4).

Таким образом, несмотря на то, что СП обладает способностью активировать систему положительного подкрепления, по-видимому, можно говорить об антагонистической роли этого пептида в восприятии положительно-подкрепляющего эффекта морфина.

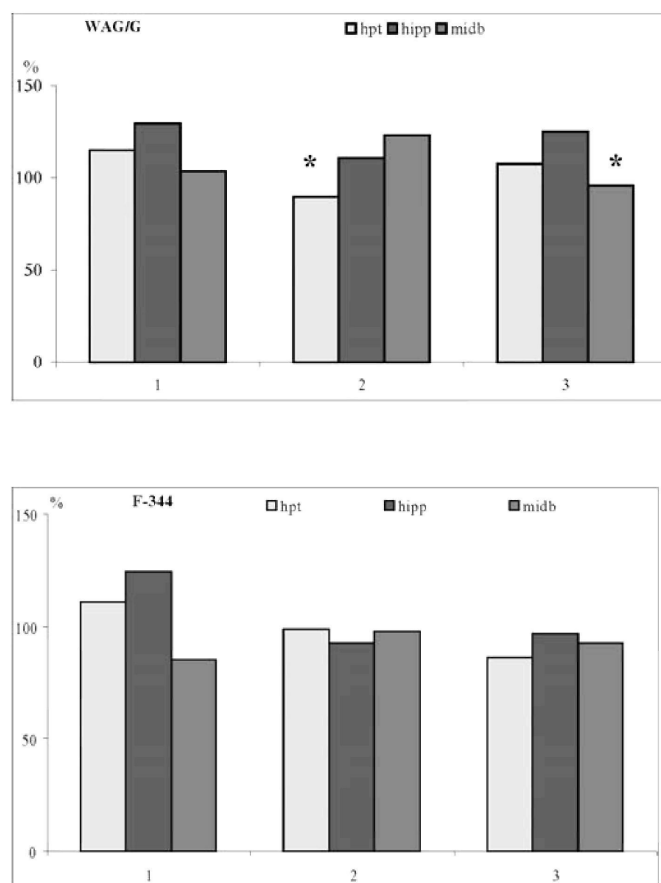


Рис. 3. Содержание СП в гипоталамусе (Hpt), гиппокампе (Hipp) и в среднем мозге (MidB) крыс линии WAG/G и F-344 после нескольких дней самовведения изотонического раствора хлорида натрия (1), однократной сессии самовведения морфина (2) и после 9 дней самовведения морфина (3).

* — $p < 0.05$

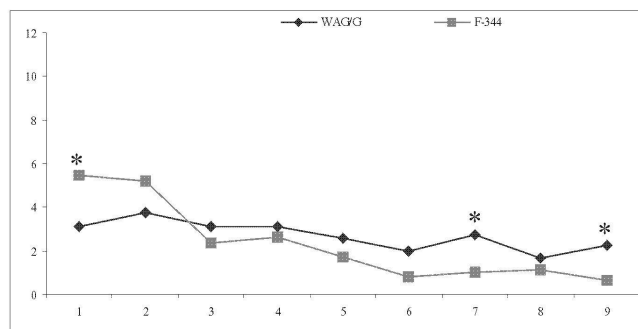


Рис.4. Количество внутривенных инъекций морфина (100 мкг/кг), произведенных крысами WAG/G и F-344. По оси абсцисс — дни после начала эксперимента.

* — $p < 0.05$

Изменения в системе СП при хроническом введении опиатов

Известно, что хроническое употребление опиатов обусловлено в первую очередь их положительно-подкрепляющим эффектом. Выше было описано подавление положительно-подкрепляющего эффекта морфина при введении СП или у животных с повышенным содержанием ее в мозге. Таким образом СП препятствует хроническому употреблению опиатов и формированию зависимости от них. Однако, если хроническое употребление опиатов имеет место, то это существенно отражается на мозговой системе СП.

В первую очередь это относится к структурам мозга, непосредственно связанным с формированием и проведением болевых импульсов. Хроническое воздействие опиатов вызывало снижение индуцированного капсаицином выброса СП в центральных терминалях первичных сенсорных нейронов. Введение налоксона возвращало выброс СП к нормальным значениям [15]. Субхроническое введение морфина приводило к увеличению уровня СП в дорзальном отделе спинного мозга, а в период абстиненции содержание СП в этой области снижалось ниже исходного. Через 7 дней уровни СП не отличались от контрольных значений [33]. Тем не менее, хроническое введение как морфина, так и налоксона не приводило к каким либо изменениям в характеристиках связывания NK1 рецепторов в спинном мозге крыс [18]. Morton с соавт. (1991) так же не было также определено каких либо изменений в величине выброса СП из первичных афферентных нейронов у морфин-зависимых кошек [31], что дало основание считать, что отделы мозга не связаны с возникновением патологических болевых ощущений во время опиоидной абстиненции.

Наиболее характерные изменения в содержании СП в результате хронического введения опиатов, наблюдаются в структурах мозга, связанных с эмоционально-мотивационными механизмами. Было обнаружено увеличение уровня СП в перегородке, но не в каудальной части полового тела героин-зависимых крыс только во время ожидания героина — перед очередным сеансом самовведения, но не после сеанса [10]. Самовведение кокаина или изотонического раствора хлорида натрия не вызывало такого эффекта. Формирование зависимости от морфина не вызывало существенных изменений в содержании СП в гипоталамусе и среднем мозге крыс, однако, абстинентный

синдром, вызванный инъекцией налоксона, сопровождался кратковременным увеличением содержания СП в этих структурах [43]. В работе [46] было показано увеличение содержания аминоконцевого фрагмента СП (СП1-7) в вентральной покрывке морфин-зависимых крыс и в гипоталамусе и спинном мозге крыс, находящихся в состоянии абстиненции.

В наших экспериментах было показано, что у тех животных, которые стабильно в течение 9 дней демонстрировали внутривенное самовведение морфина (крысы линии WAG/G), происходило уменьшение содержания СП в среднем мозге (рис. 3), причем измерение уровня пептида производили после сессии самовведения. Можно отметить, что это снижение связано именно с хроническим употреблением морфина, а не с его острым воздействием, т.к. однократная сессия самовведения морфина такого эффекта не вызывала. Также не происходило снижения уровня СП в среднем мозге у крыс линии F-344, реакция самовведения которых к 9-му дню эксперимента полностью угасала. О снижении уровня СП в полосатом теле у морфин-зависимых животных свидетельствуют результаты работы [17]. Ими было показано снижение на 30% мРНК препроэнкефалина А и СП, которое сопровождалось также уменьшением плотности П2-дофаминовых рецепторов в этой структуре. Эти изменения наблюдались также 24 часа после отмены морфина, однако, спустя 6 дней уровни мРНК и дофаминовых рецепторов возвращались к исходному уровню. Об уменьшении содержания СП в ткани мозга хронически-морфинизированных животных свидетельствует факт 2-3-кратного увеличения у них в спинномозговой жидкости активности ферментов, расщепляющих СП [35]. Хроническая блокада опиатных рецепторов налтрексоном в течение 8 дней приводила, напротив, к увеличению содержания СП, а также плотности рецепторов к СП в полосатом теле крыс [22]. Учитывая, что данная процедура увеличивает содержание эндогенных опиоидов и приводит к апрегуляции опиоидных рецепторов, авторы считают роль эндогенных опиоидов в процессах регуляции работы системы мозговой СП весьма значительной.

Влияние СП на эффекты хронического введения опиатов

Исходя из того, что в большинстве исследованных структур головного мозга при хроническом введении опиатов происходит снижение уровня СП, можно предположить, что введение СП может снижать процессы, отражающие развитие зависимости и толерантности — феномены, связанные с хроническим действием опиатов. Однако, на самом деле однозначных результатов при введении СП не наблюдается. Так, было показано, что введение СП уменьшает выраженность синдрома отмены у морфин-зависимых мышей [25]. Однако, эти же авторы показали, что этот эффект связан с тем, что в организме СП быстро расщепляется на N- и C-концевые фрагменты. C-концевой фрагмент отвечает за связь с NK1-рецептором, однако, активным в плане подавления абстиненции является именно N-концевой фрагмент (СП1-7). Действительно введение СП1-7 за 30 мин до введения налоксона морфин-зависимым мышам вызывало угнетение абстинентного синдрома. СП1-7 также подавлял развитие острой толерантности [26]. Воздействие же на NK1-рецепторы, по-видимому имеет обратный характер. Так, было показано, что каптоприл (увеличивает содержание

СП в тканях) усиливает, а капсаицин (снижает содержание СП в тканях) подавляет секреторный компонент опиоидного абстинентного синдрома у крыс [39]. Описано подавление синдрома отмены у морфин-зависимых морских свинок при внутрижелудочковом введении антагонистов тахикининов — спантида и D-Pro4, D-Trp7,9,10 СП4-11 [23]. Было также обнаружено, что селективные антагонисты NK1-рецепторов, RP 67580 [28] и CP-99994 [8], существенно подавляют отдельные компоненты синдрома отмены у морфин-зависимых крыс.

Таким образом, можно считать доказанным факт участия СП и NK1-рецепторов в механизмах формирования зависимости и синдрома отмены. По-видимому, увеличение в центральной нервной системе содержания СП, что приводило бы к накоплению в тканях N-концевого фрагмента, на фоне блокады NK1-рецепторов, могло бы быть действенным средством для купирования как опиоидного абстинентного синдрома, так и патологического влечения к наркотикам у больных наркоманий.

Список литературы

1. Люпина Ю.В., Медведева О.Ф., Русаков Д.Ю., Русакова И.В., Судаков С.К. Различия в уровне тревожности у двух линий крыс могут определяться плотностью бензодиазепиновых рецепторов в мозге. Эксперим. клинич. фармакол. 1999, 62 (3), 7–10.
2. Судаков, Русаков Д.Ю., Тюрина И.В., Борисова Е.В. Механизмы генетической устойчивости к действию опиатов у крыс. Вопросы наркологии. 1995, (2), 44–51.
3. Судаков С.К., Теребилина Н.Н., Медведева О.Ф., Русакова И.В., Голдберг С.Р. Изменения содержания субстанции Р, пептида, угнетающего связывание диазепамов, и нейропептида Y в мозге высоко- и низкотренируемых инбредных крыс в условиях стресса. Бюлл. Эксперим. Биол. и медицины. 1999, 128 (9), 254–257.
4. Юматов Е.А., Салиева Р.М. Физиологические свойства эндогенных олигопептидов, повышающих устойчивость к эмоциональному стрессу. Журн. Высшей нервной деят. 1993, 43 (2), 318–325.
5. Boix F., Mattioli R., Adams F., Huston J.P., Schwarting R.K. Peripherally administered substance P affects extracellular dopamine concentrations in the neostriatum, but not in nucleus accumbens under anesthesia. Brain Res. Bull. 1993, 31 (6), 655–660.
6. Boix F., Pfister M., Huston J.P., Schwarting R.K. Substance P decreases extracellular concentrations of acetylcholine in neostriatum and nucleus accumbens in vivo: possible relevance for the central processing of reward and aversion. Behav. Brain Res. 1994, 63 (2), 213–219.
7. Boix F., Sandor P., Nogueira P.J., Schwarting R.K. Relationship between dopamine release in nucleus accumbens and place preference induced by substance P injected into nucleus basalis magnocellularis region. Neuroscience. 1995, 64 (4), 1045–1055.
8. Buccafusco J.J., Shuster L.C. Effect of intrathecal pretreatment with the neurokinin receptor antagonist CP-99994 on the expression of naloxone-precipitated morphine withdrawal symptoms. Brain Res. Bull. 1997, 43 (3), 321–326.
9. Cahill C.M., White T.D., Sawinok J. Substance P releases and augments the morphine-evoked release of adenosine from spinal cord. Brain Res. 1997, 760 (1-2), 294–297.
10. Cappendijk S.L., Hurd Y.L., Nylander I., van Ree J.M., Terebinus L. A heroin-, but not a cocaine-expecting, self-administration state preferentially alters endogenous brain peptides. Eur. J. Pharmacol. 1999, 365 (2-3), 175–182.
11. Chang M.M., Leeman S.E., Nial H.D. Amino-acid sequence of substance P. Nat. New Biol. 1971, 232 (29), 86–87.
12. Chang H.M., Berde C.B., Holz G.G., Steward G.E., Kream R.M. Sufentanil, morphine, met-enkephalin, and kappa-agonist (U-50,488H) inhibit substance P release from primary sensory neurons: a model for presynaptic spinal opioid action. Anesthesiology. 1989, 70 (4), 672–677.

13. Christensen H.D., Haley T.J. Distribution and biological effects of substance P. *J. Pharm. Sci.* 1966, 55 (8), 747–757.
14. Collin E., Mauborgne A., Bourgoin S., Chantrel D., Hamon M., Cesselin F. In vivo tonic inhibition of substance P release by endogenous opioids acting at delta receptors. *Neuroscience*. 1991, 44 (3), 725–731.
15. Donner J. Primary sensory neurones and naloxone-precipitated morphine-withdrawal. *Br. J. Pharmacol.*, 1989, 96 (4), 767–772.
16. File S.E. Anxiolytic action of neurokinin receptor antagonist in the social interaction test. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997, 58 (3), 747–752.
17. Georges F., Stinus L., Bloch B., Le Moine C. Chronic morphine exposure and spontaneous withdrawal are associated with modifications of dopamine receptor and neuropeptide gene expression in the rat striatum. *Eur. J. Neurosci.* 1999, 11 (2), 481–490.
18. Guarderes C., Jamandas K., Cridland R., Cros J., Quirion R., Zajac J.M. Opioid and substance P receptor adaptations in the rat spinal cord following sub-chronic intrathecal treatment with morphine and naloxone. *Neuroscience*. 1993, 54 (3), 799–807.
19. Guzman R.G., Kendrick K.M., Emson P.C. Effect of Substance P on acetylcholine and dopamine release in the rat striatum: a microdialysis study. *Brain Res.* 1993, 622(1-2), 147–154.
20. Hazenohl R.U., Jentjens O., De Souza Silva M.A., Tomas C., Huston J.P. Anxiolytic-like action of neurokinin substance P administered sistemically or into the nucleus basalis magnocellularis region. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 354 (2-3), 123–133.
21. Heizmann A., Lembeck F., Seidel G. Obtaining substance P from lipid extract of brain tissue. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1966, 253 (2), 265–279.
22. Igwe O.J. Regulation of substance P receptor system in rat striatum by chronic naltrexone treatment. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1993, 20 (1-2), 40–50.
23. Johnston P.A., Chahl L.A. Tachikinin antagonists inhibit the morphine withdrawal response in guinea pigs. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1991, 343 (3), 283–288.
24. Kream R.M., Kato T., Shimonaka H., Marchand J.E., Wurm W.H. Substance P markedly potentiates the antinociceptive effects of morphine sulfate administered at the spinal level. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90 (8), 3564–3568.
25. Kreeger J.S., Larson A.A. Substance P (1-7), a substance P metabolite, inhibits withdrawal jumping in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 238 (1), 111–115.
26. Kreeger J.S., Larson A.A. The substance P amino-terminal metabolite substance P(1-7), administered peripherally, prevents the development of acute morphine tolerance and attenuates the expression of withdrawal in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 279 (2), 662–667.
27. Larson A.A., Sun X. Modulation of kainic acid-induced activity in the mouse spinal cord by the amino terminus of substance P: sensitivity to opioid antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 265 (1), 159–165.
28. Maldonado R., Girdlestone D., Roques B.P. RP 67580, a selective antagonist of neurokinin-1 receptors, modifies some of the naloxone-precipitated morphine withdrawal signs in rats. *Neurosci. Lett.* 1993, 156 (102), 135–140.
29. McCarron K.E., Goldstein B.D. Naloxone blocks the formalin-induced increase of substance P in the dorsal horn. *Pain*, 1989, 38 (3), 339–345.
30. McLeod A.L., Ritchie J., Cuellar A.C., Julien J., Henry J.L., Rebeiro-da-Silva A. Upregulation of an opioid-mediated antinociceptive mechanism in transgenic mice over-expressing substance P in the spinal cord. *Neuroscience*. 2000, 96 (4), 785–789.
31. Morton C.R., Hutchinson W.D., Hendry I.A. Intraspinal release of substance P and calcitonin gene-related peptide during opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience*, 1991, 43 (2-3), 593–600.
32. Nichols M.L., Alien B.J., Rogers S.D., Ghilardi J.R., Honore P., Luger N.M., Finke M.P., Li J., Lappi D.A., Simone D.A., Mantyh P.W. Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science*. 1999, 286(5444), 1558–1561.
33. Nylander I., Sakurada T., Le Greves P., Terenius L. Levels of dynorphin peptides, substance P and CGRP in the spinal cord after subchronic administration of morphine in the rat. *Neuropharmacology*, 1991, 30 (11), 1219–1223.
34. Oehme P., Roske I., Nieber K., Richter R., Rathack R., Krause W., Minenko A. Does a relationship exist between stress and opioid dependence? *Prog. Clin. Biol. Res.* 1990, 328, 429–431.
35. Person S., Post C., Alari L., Nyberg F., Terenius L. Increased neuropeptide-converting enzyme activities in cerebrospinal fluid of opiate-tolerant rats. *Neurosci. Lett.*, 1989, 107 (1-3), 318–322.
36. Ruan H., Li X., Li H., Yuan H. Effect of monoamine neurotransmitters, enkephalin and morphine on substance P contents of several brain regions and pain threshold in rats. *Chen. Tzu. Yen. Chiu.* 1990, 15 (3), 217–221.
37. Ruan H., Li X., Li H. Effect of morphine on pain threshold and c-fos expression induced by substance P. *Chen. Tzu. Yen. Chiu.* 1996, 21 (1), 65–69.
38. Sakurada T., Katsumata K., Manome Y., Tan No K., Sakurada S., Kisara K., Ohba M. Antinociceptive effects in the formalin and capsaicin tests after intrathecal administration of substance P analogues in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 242 (1), 47–52.
39. Sharpe L.G., Jaffe J.H. Captopril and capsaicin modify opioid withdrawal in the morphine-dependent rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989, 33 (4), 899–902.
40. Stachura Z., Herman Z.S. Pharmacological interaction between neuropeptides and morphine or pentazocine in rat spinal cord. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1991, 43 (6), 459–469.
41. Suarez-Roca H., Maixner W. Morphine produces a biphasic modulation of substance P release from cultured dorsal root ganglion neurons. *Neurosci. Lett.* 1995, 194 (1-2), 41–44.
42. Sudakov S.K., Goldberg S.R., Borisova E.V., Surkova L.A., Turina I.V., Rusakov D.Yu. Differences in morphine reinforcement property in two inbred rat strains: associations with cortical receptors, behavioral activity, analgesia and cataleptic effects of morphine. *Psychopharmacology*, 1993, 112(1), 183–188.
43. Tiong O.K., Pierce T.L., Oiley J.E. Sub-chronic exposure to opiates in the rat: effects on brain levels of substance P and calcitonin gene-related peptide during dependence and withdrawal. *J. Neurosci. Res.* 1992, 32 (4), 569–575.
44. Trafton J.A., Abbadi C., Marchand S., Mantyh P.W., Basbaum A.I. Spinal opioid analgesia: how critical is the regulation of substance P signaling? *J. Neurosci.* 1999, 19 (21), 9642–9653.
45. Xin L., Geller E.B., Liu-Chen L.Y., Chen C., Adler M.W. Substance P release in the rat periaqueductal gray and preoptic anterior hypothalamus after noxious cold stimulation: effect of selective mu and kappa opioid agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 282(2), 1055–1063.
46. Zhou Q., Liu Z., Ray A., Huang W., Karlsson K., Nyberg F. Alteration in brain content of substance P (1-7) during withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuropharmacology*, 1998, 37(12), 1545–1552.