

Постнатальный онтогенез опиоидных рецепторов у крыс: влияние алкоголя и альфа-интерферона

ПАНЧЕНКО Л.Ф.

д.м.н., академик РАМН, руководитель лаборатории биохимии Национального научного центра наркологии Минздрава России, Москва

АЛЯБЬЕВА Т.Н.

к.б.н., с.н.с. лаборатории биохимии Национального научного центра наркологии Минздрава России, Москва

ПЕТРИЧЕНКО О.Б.

к.б.н., с.н.с. лаборатории радиорецепторных исследований Национального научного центра наркологии Минздрава России, Москва

БАЛАШОВ А.М.

д.м.н., зам. директора Московского НИИ психиатрии Минздрава России

Методом радиорецепторного анализа были исследованы параметры опиоидных рецепторов (ОР) δ - и μ -типа в головном мозге потомства крыс, в течение длительного времени получавших алкоголь и α -интерферон (α -ИФН). Интактные животные при рождении характеризовались низким содержанием ОР, сохраняющимся первые две недели жизни. При этом сродство μ -рецепторов не изменялось в течение периода наблюдений, тогда как сродство ОР δ -типа было несколько повышено при рождении и достигало уровня взрослых животных через 2 недели.

У потомства крыс, подвергавшихся хронической алкоголизации, наблюдались нарушения в развитии ОР. По сравнению с контролем содержание рецепторов обоих типов оставалось пониженным вплоть до месячного возраста, а первоначально сниженное сродство нормализовалось к 20-му (μ -рецепторы) и 30-му (δ -рецепторы) дням жизни.

У контрольных и алкоголизованных крыс α -ИФН не влиял на динамику содержания ОР. Сродство μ -рецепторов у интактных животных было снижено под действием α -ИФН при рождении и достигало контрольного уровня к 20-му дню, в алкогольной группе этот эффект цитокина не выявлялся. α -ИФН вызывал снижение сродства δ -ОР в первые дни жизни; аффинность рецепторов этого типа нормализовалась к 14-му (контрольная группа) и 30-му (алкогольная группа) дням. Делается заключение о нецелесообразности назначения α -ИФН в период беременности и грудного вскармливания.

Введение

В течение последних десятилетий в России, так же как и многих других странах, эпидемиологическая ситуация с заболеваниями, связанными с употреблением алкоголя, остается неблагоприятной. Исследователи полагают, что формирование алкогольной патологии зависит от сочетания генетических, социальных и экологических факторов [7]; их взаимодействие на уровне организма приводит к ряду изменений, которые можно обозначить как биологическую основу развития алкоголизма и сопряженных заболеваний.

В рамках обозначенной проблемы трудно переоценить патогенетическую значимость опиоидной системы (ОС), выполняющей в организме разнообразные функции. ОС как в центральной нервной системе, так и ее периферических отделах выступает в роли одного из ведущих регуляторов функционального состояния синаптической нейротрансмиссии для широкого круга медиаторов [14, 23]. С другой стороны, ОС принимает участие в обработке ноцицептивной информации, регуляции некоторых высших поведенческих реакций, например когнитивных функций [13, 21, 25]. Один из основных эндогенных опиоидных пептидов — мет-энкефалин, — рассматривается в качестве фактора роста, обеспечивающего развитие и дифференцировку органов и тканей [28]. Наконец, реакция ОС на наркотики и алкоголь является ключевым пусковым звеном формирования основных проявлений наркологических заболеваний [1, 18, 27].

Значимость ОР в патогенезе алкогольных расстройств достаточно хорошо изучена и описана в ряде обзорных публикаций [см., например, 6]. С другой стороны, гены,

кодирующие компоненты ОС, могут рассматриваться в качестве маркеров индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению алкоголем [2, 15]. Вместе с тем, реализация предрасположенности подразумевает не только наличие определенного гаплотипа, но, главным образом, изменения функциональной активности кодируемых белковых структур. Понятно, что такие изменения (на фоне генетических факторов) могут развиваться при алкогольном поведении, характерном для отягощенных семей [3]. При этом, в случае антенатальной алкоголизации могут формироваться нарушения развития патогенетически значимых систем — в рассматриваемом случае ОР.

Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение влияния алкоголя на онтогенез ОР. Дополнительно был изучен вопрос о возможном протективном действии α -ИФН, способность которого купировать некоторые опиоидзависимые эффекты этанола описана нами ранее [5].

Методика

Эксперименты выполнены на белых лабораторных беспородных крысах. Животных обоих полов с 2-месячного возраста в течение последующих 8 мес. содержали отдельно, предоставляя безальтернативный источник жидкости в виде 15%-ного этанола ad libitum. По достижении 10-месячного возраста крыс распределяли по парам случайным образом. Через 3 дня самок помещали в индивидуальные клетки, оставляя для питья раствор алкоголя. Алкоголизация самок и потомства продолжалась в течение всего последующего эксперимента. Рекомбинантный α -ИФН (препарат “Реаферон”) вводили ежедневно

Таблица 1

Влияние перинатальной алкоголизации на содержание ОР в головном мозге крыс

Возраст (дни)	V _{макс} для -ОР		V _{макс} для -ОР	
	контроль	алкоголь	контроль	алкоголь
0	0,47 0,04 (20,8 1,8)	0,38 0,07 (21,8 4,0)	0,27 0,02 (11,9 0,9)	0,16 0,03* (9,2 1,7)
5	0,76 0,04 (33,5 1,8)	0,41 0,05** (16,8 2,0***)	0,28 0,01 (12,3 0,4)	0,24 0,07 (9,8 2,9)
8	0,91 0,03 (31,6 2,0)	0,63 0,04** (35,6 2,3)	0,30 0,04 (20,2 2,7)	0,27 0,04 (15,2 2,3)
12	1,13 0,05 (32,9 1,5)	1,21 0,06 (42,0 2,1*)	0,61 0,04 (17,8 1,2)	0,54 0,02 (18,7 0,7)
14	2,51 0,07 (42,3 1,2)	1,45 0,12*** (34,6 2,9)	1,04 0,06 (17,5 1,0)	0,64 0,02*** (15,3 0,5)
20	3,95 0,07 (91,5 1,6)	2,38 0,03*** (48,3 0,06***)	1,43 0,06 (33,1 1,4)	1,19 0,04* (24,2 0,8**)
30	4,32 0,04 (80,9 0,7)	2,53 0,09*** (40,5 1,4***)	2,69 0,06 (50,3 1,1)	2,04 0,04*** (32,7 0,6***)

Примечание. Концентрация рецепторов приведена в пмоль/г ткани. В скобках представлены значения в расчете на белок (пмоль/мг белка). Достоверность отличия данных от контроля соответствующего возраста: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001.

в дозе 10⁴ МЕ (внутрибрюшинно) половине подопытной группы самок на протяжении всего времени вынашивания плода; вторая половина получала соответствующее количество физиологического раствора. В качестве контроля использовали потомство животных того же возраста, содержавшихся в идентичных условиях и случайным образом разделенных на 2 группы: “позитивный контроль” — крысы, получавшие -ИФН, и “негативный контроль” — физраствор. Исследования осуществляли на животных обоих полов, т.к. у крыс не наблюдается половой дифференциации в онтогенезе ОР [17].

Радиорецепторный анализ проводили в гомогенатах целого мозга крысят согласно процедуре, описанной ранее [4]. Для идентификации ОР - и -типов использовали меченные по тритию лиганды производства фирмы Amersham (Великобритания): D-ала²-энкефалин(5-D-лей) (ДАДЛ) и налоксон соответственно. При анализе насыщения ОР концентрация метки варьировала от 0,15 до 6,4 нМ; содержание белка в пробе составляло 0,3 — 1,5 мг/мл. Неспецифическое связывание меченых соединений с мембранными образцами определяли в присутствии 2,5 мкМ соответствующего “холодного” лиганда. Были исследованы животные следующих возрастов (дни после рождения): 0, 5, 8, 12, 14, 20, 30. Точка “0” соответствует дню рождения, причем крысят забивали в интервале от 1 до 2 ч после рождения. Каждое экспериментальное значение является средним (стандартная ошибка среднего) для 12—24 индивидуумов, при этом ткани мозга животных до 14-дневного возраста объединяли в группы по 4-6 образцов. Статистическое сравнение групп проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Онтогенез ОР у потомства интактных крыс

В табл. 1 приведены результаты определения содержания ОР - и -типов в головном мозге потомства контрольных и алкоголизованных крыс. Обращает на себя внимание факт, что при рождении у крысят наблюдается низкая плотность рецепторов: для обоих исследованных типов ОР у интактных животных она составила около 10% от “взрослого” уровня при расчете на вес ткани и около 25% при расчете на единицу белка. Поскольку известно, что уровень ОР в головном мозге крыс достигает максимальных значений к 28-му дню [8], под “взрослым уровнем” в настоящей работе имеются в виду характеристики рецепторов у животных месячного возраста.

Как следует из результатов, представленных в табл. 1, содержание ОР в ткани головного мозга крысят увеличивается по мере их роста. Динамика содержания как -, так и -рецепторов у контрольных животных описывается в полулогарифмических координатах насыщающей кривой (иллюстрации не представлены), что позволяет судить о неравномерном характере синтеза. При этом концентрация -ОР вплоть до 12-го дня постнатального развития изменялась незначительно, а к 20-му дню достигала значений “взрослого” уровня. Увеличение содержания -ОР происходило более плавно и к 20-му дню составляло около 50% от максимального. Интересно отметить, что при расчете на белок выявленные закономерности сохранялись, однако изменения имели более сглаженный характер. Это позволяет предполагать, что в раннем постнатальном развитии синтез ОР происходит медленнее по сравнению с общей выраженностью синтетических процессов белка в тканях головного мозга интактных крыс. Полагают, что

неравномерный постнатальный онтогенез ОР обусловлен механизмом негативной обратной регуляции [11] параллельно развивающимися лигандными компонентами опиоидных систем [10].

К настоящему времени известно, что экспрессия гена ОР -типа в головном мозге крыс начинает проявляться на 12-й день внутриутробного развития и существенно опережает экспрессию гена -рецептора [14, 24]. В постнатальный период -рецепторы интенсивно синтезируются в течение второй-третьей недели [24], тогда как заметное проявление активности -ОР отмечается лишь к 21-му дню [16] — времени, когда полностью формируются -зависимые поведенческие реакции [17]. Представленные результаты в отношении онтогенеза ОР у потомства интактных крыс соответствуют приведенным выше данным литературы, а динамика содержания мест связывания налоксона, полученная нами, воспроизводит результаты пионерской работы в этой области [9].

Различия в развитии подтипов ОР у интактных крыс были также обнаружены при исследовании их сродства (см. табл. 2). Способность -рецепторов взаимодействовать с налоксоном не изменялась в течение всего периода наблюдений, тогда как -рецепторы характеризовались повышенным сродством к ДАДЛ вплоть до 12-го дня, после чего величина равновесной константы диссоциации (K_D) не отличалась от уровня взрослых животных. В научной литературе, посвященной изучению онтогенеза ОР, приведены сходные данные [19, 26]. Изменения сродства -ОР у крысят в первые две недели жизни можно объяснить различной скоростью гликозилирования — одного из основных процессов посттрансляционного созревания рецепторов этого типа [8]. Кроме того, можно, по-видимому, предположить различия локальной текучести цитоплазматических мембран у крыс разных возрастов, однако это объяснение не имеет на сегодня экспериментальных подтверждений.

Таблица 2

Влияние перинатальной алкоголизации на средство ОР головного мозга крыс

Возраст (дни)	K _D (нМ) налоксона		K _D (нМ) ДАДП	
	контроль	алкоголь	контроль	алкоголь
0	1,66 0,18	3,47 0,56* ^{###}	1,82 0,36 ^{##}	3,36 0,47* ^{###}
5	1,46 0,12	2,91 0,14* ^{###}	2,27 0,11 ^{###}	3,02 0,73 ^{##}
8	1,58 0,06	2,23 0,26*	2,45 0,21 ^{##}	3,29 0,20* ^{##}
12	1,70 0,07	1,90 0,09	2,74 0,05 ^{##}	2,69 0,10 [#]
14	1,84 0,08	1,95 0,22	3,39 0,16	2,47 0,09 ^{###}
20	1,78 0,04	1,79 0,04	3,62 0,06	2,00 0,05 ^{###}
30	1,90 0,06	2,00 0,07	3,43 0,09	2,18 0,03 ^{###}

Примечание. Приведены значения равновесной константы диссоциации комплексообразования лигандов с соответствующими подтипами ОР. Достоверность отличия данных от контроля соответствующего возраста: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001; от "взрослого" уровня соответствующей группы: # P < 0,05; ## P < 0,01; ### P < 0,001.

Онтогенез ОР у потомства хронически алкоголизированных крыс

Крысята от алкоголизированных родителей демонстрировали значительные нарушения в созревании ОР обоих исследованных типов, для которых в целом было характерно снижение связывающей активности (табл. 1 и 2; рис. 1 и 3). Более детальный анализ позволил констатировать, что алкоголь вызывает неодинаковые изменения в динамике параметров рецепции. Так, крысята-"алкоголики" рождались с пониженным содержанием μ -рецепторов, в большей или меньшей степени сохранявшимся на протяжении всего периода наблюдений. Аналогичные, однако, более выраженные изменения были характерны для ОР δ -типа, хотя их плотность при рождении была в пределах контрольных значений. Изотермы, построенные относительно максимальных значений содержания рецепторов в каждой из экспериментальных групп (не приводятся), свидетельствуют, что временные характеристики синтеза ОР полностью совпадают и не зависят от потребления алкоголя. Однако интенсивность образования μ -рецепторов снижена у алкоголизированных животных к месячному возрасту наполовину, а δ -рецепторов — на 25%.

Перинатальная алкоголизация существенным образом сказывалась на созревании ОР. В момент рождения у крысят наблюдалось двукратное снижение средства рецепторов обоих исследованных типов, оставшееся пониженным вплоть до 8-го дня жизни. Начиная со второй недели параметры средства μ -рецепторов не отличались от контрольных значений, тогда как средство δ -рецепторов превышало уровень контроля.

В доступной литературе имеется единственная публикация, посвященная онтогенезу ОР при пренатальном воздействии алкоголя [22]. Авторы, используя для радиорецепторного анализа налоксон, показали снижение уровня связывания метки в стриатуме в течение раннего постнатального развития крыс при алкоголизации, что соответствует полученным нами результатам для тканей целого мозга. Ввиду отсутствия в литературе аналогов не представляется возможным провести сравнение обнаруженных нами изменений со стороны μ -рецепторов.

Влияние α -ИФН на онтогенез ОР у крыс

Ранее нами было продемонстрировано, что α -ИФН способен взаимодействовать с ОР и блокировать индуцированные алкоголем изменения нейрохимических параметров функционирования опиоидных систем [4, 5]. В этой связи небезынтересно было оценить влияние α -ИФН на онтогенез ОР как у интактных, так и алкоголизированных животных.

Как следует из данных, представленных на рис. 1 и 3, α -ИФН не изменял количество ОР обоих типов во всем исследованном возрастном диапазоне у интактных крыс. Более того, не было выявлено сколько-нибудь заметного влияния α -ИФН на вызванные этанолом нарушения онтогенеза μ - и δ -рецепторов у крыс алкоголизированной группы. Эти результаты согласуются с данными об отсутствии у иммунного полипептида активности в отношении связывающего центра ОР [4], т.е. его неспособностью индуцировать процессы саморегуляции ОР [10, 11].

α -ИФН не влиял на выраженность эффекта алкоголя в отношении динамики средства μ -рецепторов (рис. 2), в то же время изменяя величину K_D у потомства интактных животных: в получавшей интерферон группе средство μ -ОР было снижено при рождении в 1,7 раза и достигало контрольных значений после второй недели жизни. У этих же крысят обнаруживался сходный эффект α -ИФН на δ -рецепторы с той разницей, что при рождении средство μ -типа было снижено более, чем в 2 раза (рис. 4). В алкоголизированной группе у крысят при рождении наблюдалось выраженное снижение средства μ -рецепторов под действием α -ИФН — эффект был статистически значимым по сравнению как с контрольной, так и

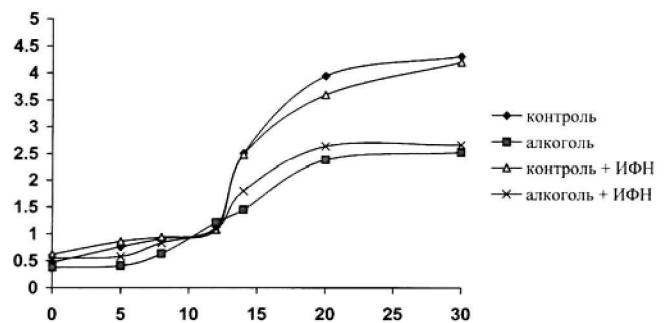


Рис. 1. Влияние α -ИФН на содержание ОР μ -типа в тканях мозга крысят: по оси абсцисс — дни после рождения; по оси ординат — V_{max} в пмоль/г ткани

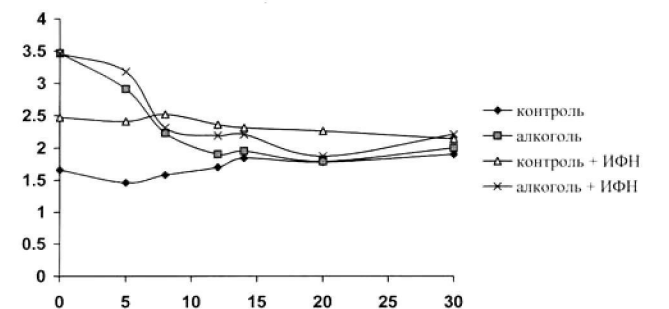


Рис. 2. Влияние α -ИФН на средство ОР μ -типа в тканях мозга крысят: по оси абсцисс — дни после рождения; по оси ординат — K_D в нмоль/л.

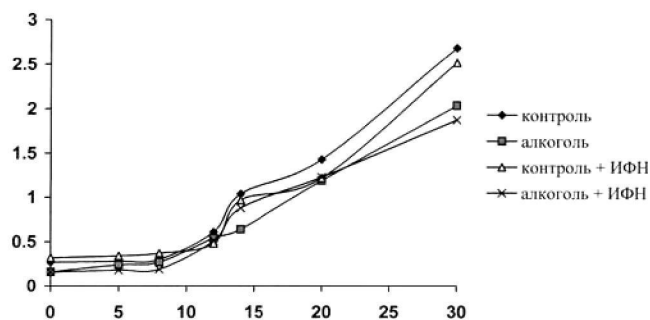


Рис. 3. Влияние -ИФН на содержание ОР -типа в тканях мозга крысят: по оси абсцисс — дни после рождения; по оси ординат — V_{\max} в пмоль/г ткани

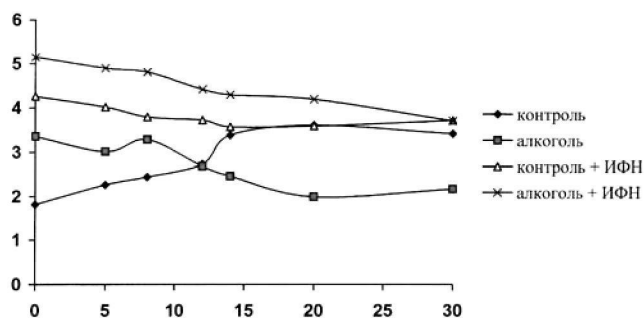


Рис. 4. Влияние -ИФН на сродство ОР -типа в тканях мозга крысят: по оси абсцисс — дни после рождения; по оси ординат — K_D в нмоль/л.

алкогольной группами. В течение всего периода наблюдений сохранялись различия между животными, получавшими и не получавшими -ИФН внутри алкогольной группы. Вместе с тем, показатели сродства μ -рецепторов у крысят-“алкоголиков”, леченных -ИФН, начиная с третьей недели не отличались от контрольного уровня.

Ранее нами было продемонстрировано, что -ИФН способен влиять на взаимодействие лигандов с ОР, регулируя их связывание по аллостерическому механизму [4]; более того, предполагалось наличие множественности аллостерических центров. То обстоятельство, что -ИФН по-разному влияет на сродство созревающих ОР, может служить дополнительным свидетельством в пользу этой точки зрения. В настоящее время неясно, какие именно биохимические процессы лежат в основе эффекта -ИФН на онтогенез рецепторов. Маловероятным выглядит предположение о мутагенной активности -ИФН, напротив, известны его антимутагенные свойства [12]. По-видимому, изменения в строении ОР формируются на стадии посттрансляционной модификации.

Таким образом, -ИФН не влияет на содержание μ - и δ -рецепторов у контрольных животных, однако вызывает уменьшение сродства ОР обоих типов при рождении; эти изменения нивелируются к месячному возрасту. У алкоголизованных животных к месячному возрасту -ИФН нормализует сродство рецепторов, не влияя на вызванные этанолом изменения их плотности. Обнаруженный эффект цитокина на созревание ОР позволяет сделать предположение о нежелательности назначения фармацевтических препаратов на основе -ИФН беременным и кормящим грудью женщинам.

Суммируя изложенные в работе результаты, необходимо заключить, что алкоголь вызывает существенные нарушения созревания ОР, проявляющиеся в раннем постна-

тальном развитии. Обнаруженные изменения сродства и содержания ОР у потомства животных, подвергавшихся хроническому воздействию этанола, свидетельствуют о снижении опиоидной трансмиссии и, как следствие, уменьшении регулирующих влияний ОС на различные процессы в организме. В дальнейшем это может вызывать такие проявления, как склонность к употреблению алкоголя, а также извращенные реакции на фармацевтические препараты [20] даже в тех случаях, когда при исследовании выявляется “нормальный” уровень функционирования организма.

Список литературы

1. Анохина И.П., Балашов А.М., Коган Б.М., Панченко Л.Ф. Роль опиатной системы в механизмах формирования алкогольной зависимости // *Вопр. наркологии*. — 1989. — № 3. — С. 3—11.
2. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // *Психиатрия и психофармакология*. — 2001. — № 3. — С. 76—80.
3. Анохина И.П., Москаленко В.Д. Генетика алкоголизма и наркоманий: Руководство по наркологии: Т. 1 / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 140—160.
4. Панченко Л.Ф., Алябьева Т.Н., Петриченко О.Б., Бумялис В.В., Балашов А.М. Специфическое связывание μ - и δ -лигандов опиатными рецепторами головного мозга крыс в присутствии реферона // *Бюлл. exper. биол. мед.* — 1988. — Т. 106. — С. 307—309.
5. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Малиновская В.В., Маилова Л.В., Петриченко О.Б., Балашов А.М. Альфа-интерферон модифицирует вызванные этанолом изменения содержания опиоидных пептидов в стриатуме и гипофизе крыс // *Вопр. мед. химии*. — 1990. — Т. 36, Вып. 3. — С. 71—73.
6. Панченко Л.Ф., Судаков С.К., Гуревич К.Г. Роль опиоидных рецепторов в патогенезе алкогольной и наркотической зависимости: Руководство по наркологии: Т. 1 / Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 42—61.
7. Энтин Г.М., Гофман А.Г., Музыченко А.П., Крылов Е.Н. Алкогольная и наркотическая зависимость. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 328 с.
8. Anand D.J., Oommen A. Ontogeny, glycosylation and modulation by dialysis, sodium and nucleotides of the rat brain delta opioid receptor studied with anti-idiotypic antibodies to anti-leucine enkephalin // *Indian J. Biochem. Biophys.* — 1995. — Vol. 32. — P. 84—88.
9. Auguy-Valette A., Cros J., Gouarderes C., Gout R., Pontonnier G. Morphine analgesia and cerebral opiate receptors: a developmental study // *Br. J. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 63. — P. 303—308.
10. Barr G.A., Zadina J.E. Maturation of endomorphin-2 in the dorsal horn of the medulla and spinal cord of the rat // *Neuroreport*. — 1999. — Vol. 10. — P. 3857—3860.
11. Beland B., Fitzgerald M. μ - and delta-opioid receptors are downregulated in the largest diameter primary sensory neurons during postnatal development in rats // *Pain*. — 2001. — Vol. 90. — P. 143—150.
12. Durnev A.D., Balashova T.S., Balashov A.M., Seredenin S.B. Putative antioxidant mechanism of antimutagenic activity of interferons // *Proc. Intl. symp. “Biotechnologia. Habana’92”*. — Habana, Cuba, 1992. — P. 206.
13. Durst R., Katz G., Teitelbaum A., Zislin J., Dannon P.N. Kleptomania: diagnosis and treatment options // *CNS Drugs*. — 2001. — Vol. 15. — P. 185—195.
14. Gazyakan E., Disko U., Haaf A., Heimrich B., Jackisch R. Postnatal development of opioid receptors modulating acetylcholine release in hippocampus and septum of the rat // *Brain Res. Dev. Brain Res.* — 2000. — Vol. 123. — P. 135—141.
15. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2001. — Vol. 26. — P. 304—318.
16. Goody R.J., Kitchen I. Influence of maternal milk on functional activation of delta-opioid receptors in postnatal rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — Vol. 296. — P. 744—748.

17. Gullledge C.C., Mann P.E., Bridges R.S., Bialos M., Hammer R.P. Jr. Expression of mu-opioid receptor mRNA in the medial preoptic area of juvenile rats // Brain Res. Dev. Brain Res. — 2000. — Vol. 119. — P. 269–276.
18. Kreek M.J. Drug addictions. Molecular and cellular endpoints // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 937. — P. 27–49.
19. Oetting G.M., Szucs M., Coscia C.J. Differential ontogeny of divalent cation effects on rat brain delta-, mu-, and kappa-opioid receptor binding // Brain Res. — 1987. — Vol. 428. — P. 223–227.
20. Reimann B., Kretz F.J. Ontogenesis of anesthesia-relevant receptors // Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. — 2001. — Vol. 36. — P. 664–682.
21. Riedel W., Neeck G. Nociception, pain, and antinociception: current concepts // Z. Rheumatol. — 2001. — Vol. 60. — P. 404–415.
22. Shah K.R., West M. Prenatal exposure to ethanol alters [3H]naloxone binding in rat striatum // Eur. J. Pharmacol. — 1983. — Vol. 90. — P. 445–447.
23. Schelb V., Gobel I., Khairallah L., Zhou H., Cox S.L., Trendelenburg A.U., Hein L., Starke K. Postnatal development of presynaptic receptors that modulate noradrenaline release in mice // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 2001. — Vol. 364. — P. 359–371.
24. Tong Y., Chabot J.G., Shen S.H., O'Dowd B.F., George S.R., Quirion R. Ontogenic profile of the expression of the mu opioid receptor gene in the rat telencephalon and diencephalon: an in situ hybridization study // J. Chem. Neuroanat. — 2000. — Vol. 18. — P. 209–222.
25. Vaccarino A.L., Kastin A.J. Endogenous opiates: 1999 // Peptides. — 2000. — Vol. 21. — P. 1975–2034.
26. Volterra A., Brunello N., Restani P., Galli C.L., Racagni G. Ontogenetic studies on mu, delta and kappa opioid receptors in rat brain // Pharmacol. Res. Commun. — 1986. — Vol. 18. — P. 979–990.
27. Weiss F., Porrino L.J. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 3332–3337.
28. Zagon I.S., Verderame M.F., McLaughlin P.J. The biology of the opioid growth factor receptor (OGFr) // Brain Res. Brain Res. Rev. — 2002. — Vol. 38. — P. 351–376.

ONTOGENESIS OF OPIOID RECEPTORS IN RAT BRAIN: EFFECT OF ALCOHOL AND ALPHA-INTERFERON

- PANCHENKO L.F. M.D., professor, academician of the Russian Academy of Medical Sciences. Head of Laboratory of Biochemistry of National Scientific Center for Addiction Ministry of Health of Russia
- ALYABIEVA T.N. Ph.D., senior scientist of Laboratory of Biochemistry of National Scientific Center for Addiction Ministry of Health of Russia
- PETRICHENKO O.B. senior scientist of Laboratory of Radioreceptor Investigations of National Scientific Center for Addiction Ministry of Health of Russia
- BALASHOV A.M. M.D., Ph.D., deputy director of Moscow Scientific Research Institute for Psychiatry Ministry of Health of Russia

The objective of this study was to investigate the postnatal development of delta- (DOR) and mu-opioid receptors (MOR) in the brain of offspring of rats received alcohol and treated with alpha-interferon (IFN). The pups of postnatal days (P) 0, 5, 8, 12, 14, 20, and 30 were examined. The contents both DOR and MOR in naive offspring were at low level during P0 to P14 followed by the increase to adult values to P20 (MOR) and P30 (DOR). Similar affinity of MOR was demonstrated in all age groups tested while increased affinity of DOR was found in newborn pups up to P12.

Ethanol solution (15%) was given as a single source of fluid to the rats of both sexes 8 months before coupling up to the end of experiment. In alcohol group maximal binding capacity of both OR types studied was found to remain decreased during period of observation and reached 50% (MOR) and 75% (DOR) as compare to control group at P30. The affinities of OR were determined to be lower in newborns-“alcoholics” and increased to control level at P20 (MOR) and P30 (DOR).

No influence of IFN was found in both control and alcohol groups at any ages when maximal binding capacities of MOR and DOR were tested. The only naive pups demonstrated decrease in MOR affinity in IFN sub-group at P0-P14. In parallel, treatment with IFN led to decrease in DOR affinity in control (P0-P14) as well as alcohol group (P0-P20). IFN is concluded should not be indicated during pregnancy and lactation.