

Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опиатной наркомании

ГОЛОВКО А.И.

д.м.н., профессор, зав. стационарным отделением Регионального лечебно-диагностического медицинского центра “Бехтерев”, Санкт-Петербург

ТИХОМИРОВ С.М.

главный нарколог Минздрава России в Северо-Западном Федеральном округе, главный врач Государственного учреждения здравоохранения “Городская наркологическая больница”, Санкт-Петербург

ГОЛОВКО С.И.

к.м.н., с.н.с. Регионального лечебно-диагностического медицинского центра “Бехтерев”, Санкт-Петербург

ЛЕОНТЬЕВА Л.В.

ассистент-исследователь Университета шт. Западная Виржиния, США

КОНОПЛИН Д.А.

ординатор стационарного отделения Регионального лечебно-диагностического медицинского центра “Бехтерев”, Санкт-Петербург

РОМАНЕНКО О.И.

к.м.н., ординатор стационарного отделения Регионального лечебно-диагностического медицинского центра “Бехтерев”, Санкт-Петербург

Абстинентный синдром (АС) при опиатной наркомании формируется при внезапной отмене опиатов/опиоидов (спонтанная абстиненция) или после введения антагонистов опиоидных рецепторов (“преципитированная” абстиненция). Пусковым моментом синдрома отмены считается резкое ослабление опиоидергической нейротрансмиссии. Параллельно отмечаются дезадаптационные перестройки катехоламинергических, глутаматергических, гамма-аминомасляных кислотного-(ГАМК)-ергических, холинергических и иных нейромедиаторных систем. Активация оси “гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников” позволяет считать АС острой стрессовой реакцией. Патогенез АС рассмотрен с позиций вовлечения различных нейромедиаторных систем и структур головного мозга.

Введение

При опиатной наркомании АС представляет собой один из наиболее драматических периодов заболевания, сопровождаемый мучительными страданиями пациентов. Начало абстиненции инициируется резким прекращением поступления опиатов/опиоидов в организм (спонтанная абстиненция) либо с помощью антагонистов опиоидных рецепторов налоксона, налтрексона или налмефена (так называемый преципитированный, или индуцированный АС, precipitated withdrawal). Начальные звенья патогенеза синдрома отмены основываются на внезапном ослаблении опиоидергической нейротрансмиссии, связанном с прекращением действия агонистов опиоидных рецепторов. Ослабление опиоидной нейротрансмиссии немедленно сказывается на состоянии других нейромедиаторных систем, в первую очередь, катехоламинергических, глутаматергических, ГАМК-ергических, холинергических. Последующая активация оси “гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников” позволяет рассматривать АС как эквивалент острой стрессовой реакции.

Изучение механизмов формирования опиатной абстиненции способствовало накоплению новой информации о роли опиоидергических нейромедиаторных систем в регуляции функций организма. Не менее важным оказался и практический аспект проблемы: эти знания необходимы для совершенствования помощи наркологическим больным в периоде отмены.

Как отмечалось выше, АС можно рассматривать в рамках общей реакции организма в ответ на прекращение действия агониста опиоидных рецепторов. В основе этой реакции лежат изменения функционального состояния различных нейромедиаторных систем и структур центральной нервной системы (ЦНС). В данном обзоре струк-

турно-медиаторный принцип использован для рассмотрения патогенеза опиатной абстиненции.

Ослабление опиоидергической нейротрансмиссии — пусковой механизм АС

Опиоидная нейротрансмиссия включает возбуждение рецептора (μ , κ или δ), взаимодействие рецептора с гуаниннуклеотидсвязывающим белком (G-белком), модуляцию внутриклеточных трансдукторных систем (циклических нуклеотидов, фосфоинозитидов, кальция, оксида азота) и сопряженных с ними биохимических процессов. Опиоидные пептиды эндорфины, энкефалины и динорфины являются физиологическими агонистами, соответственно, μ , κ и δ -рецепторов. Их можно называть первичными мессенджерами (передатчиками). Субстраты трансдукторных систем (циклический аденозинмонофосфат — цАМФ, циклический гуанозинмонофосфат — цГМФ, инозитол-1,4,5-трифосфат, диацилглицерол, кальций, оксид азота) называют *вторичными мессенджерами*. Последние модулируют структурно-метаболические комплексы клеток, включающие обмен энергии, активность ионных каналов, пластические процессы, экспрессию так называемых ранних генов c-Fos, Fos-B, c-Jun, Jun-B, Jun-D, Fra-1, Fra-2, Krox-20, Krox-24, CREB (cyclic AMP response element-binding protein), и др. [1, 93]. Образующиеся в результате экспрессии ранних генов белки-регуляторы Fos, Jun, ssCRE-BP (single stranded cyclic AMP response element-binding protein) и другие носят название *третичных мессенджеров*. Они образуют гомо- и гетеродимеры, транслирующиеся в ядро и связывающиеся с промоторными зонами многих “поздних” генов, изменяя тем самым их экспрессию.

Система опиоидных нейротрансмиссии модулирует передачу в синапсах различной химической принадлежности:

глутаматергических, катехоламинергических, серотонинергических, холинергических и иных [153, 192]. Наиболее изучен пресинаптический вариант регуляции, заключающийся в способности опиоидных агонистов угнетать экзоцитоз (высвобождение) различных нейромедиаторов. В свою очередь, этот эффект реализуется через каскады внутриклеточной трансдукции, сопряженные с опиоидными рецепторами. Среди них, как отмечалось выше, наиболее изучены системы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), кальция, оксида азота и фосфоинозитидов.

Взгляды относительно ослабления опиоидергической нейротрансмиссии в процессе АС не должны ограничиваться рамками конкретного синапса. Дефицит опиоидной передачи представляется комплексом дезадаптационных перестроек всех составляющих процесса: синтеза, экзоцитоза и деградации опиоидных нейропептидов, изменения состояния соответствующих рецепторов и связанных с ними вторичных мессенджеров, сдвигов в системе “ранних” и “поздних” генов [70, 127, 188, 192]. Получен ряд доказательств в пользу того, что дефицит опиоидергической нейротрансмиссии можно рассматривать как пусковой механизм абстиненции.

Во-первых, агонисты опиоидных рецепторов считаются наиболее активными средствами купирования (предупреждения) симптомов отмены [24, 117, 190]. Во-вторых, антиабстинентные свойства выявлены у агентов, тормозящих деградацию опиоидных пептидов посредством ингибирования пептидаз. Пептидазы, как известно, разрушают эндогенные нейропептиды [69, 168].

Что касается структур ЦНС, в которых снижение активности опиоидергической передачи может инициировать механизмы абстиненции, то наиболее правдоподобным является взгляд о многоуровневом характере подобной перестройки. Традиционно сюда причисляют нейроны различной химической принадлежности в парагигантоклеточном ядре, околопроводном сером веществе, голубом пятне (*locus coeruleus*), прилежащем ядре (*nucleus accumbens*), вентральной области покрышки, миндале и других структурах, находящихся под контролем (чаще негативным) опиоидных нейропептидов [46, 192].

Итак, ослабление опиоидергической нейротрансмиссии, вызываемое прекращением поступления опиоидных агонистов или блокированием опиоидных рецепторов с помощью специфических антагонистов, должно рассматриваться в виде многоуровневого явления как с точки зрения этапов синаптической передачи в самих пептидергических системах, так и относительно различных структур ЦНС. Последующие (либо происходящие параллельно) дезадаптационные перестройки сопряженных нейромедиаторных, гормональных систем и составляют нейрохимическую основу патогенеза АС (рисунок).

Роль систем катехоламинов и серотонина в развитии опиатного абстинентного синдрома

Представления об активации катехоламинергических нейромедиаторных систем в процессе опиатного АС можно считать вполне сформировавшимися. Они основываются на данных исследований различных компонентов катехоламинергической нейротрансмиссии, физиологической активности нейронных популяций и функций органов и систем в периоде опиатной абстиненции. Вполне оправдан термин *норадренергический шторм*, предложенный отечественными авторами для характеристики этого состояния [6].



Нейрохимические механизмы формирования опиатного абстинентного синдрома

Наиболее яркими проявлениями активации системы моноаминов является усиление оборота соответствующих нейромедиаторов, т.е. ускорение их экзоцитоза, деградации, а в некоторых случаях и возрастание обратного захвата (реаптейка). Выявлены как нарастание концентрации нейромедиаторов в синаптической щели и в межклеточном пространстве, так и усиление их диффузии в кровеносное русло. Впрочем, данные положения больше подходят для норадреналина, тогда как сведения о метаболизме дофамина и серотонина более противоречивы (табл. 1).

Синдром отмены опиатов/опиоидов сопровождается изменениями плотности рецепторов, чувствительных к биогенным аминам (табл. 2). Обращают на себя внимание два факта. Во-первых, возрастание количества центральных α_2 -адренорецепторов и, во-вторых, ослабление специфического связывания избирательного лиганда $1,2$ -адренорецепторов ^3H -дигидроалprenолола. Оба явления могут рассматриваться как следствие возбуждения катехоламинергических нейромедиаторных систем.

Наиболее вероятный ход событий представляется следующим. В процессе хронической наркотизации опиаты/опиоиды тормозят высвобождение катехоламинов посредством пресинаптических механизмов [46, 192]. Функциональная недостаточность катехоламинергической пе-

Таблица 1

Обмен катехоламинов и серотонина при опиатном абстинентном синдроме

№№ пп	Биологи- ческая система	Условия	Структура	Характер изменений	Источ- ник
1.	Крысы	“Преципитированная” абстиненция	Гиппокамп	Усиление высвобождения норадреналина	[173]
2.	-"	-"	Голубое пятно	Усиление высвобождения норадреналина	[142]
3.	-"	-"	Префронтальная кора	Усиление высвобождения норадреналина	[56]
4.	-"	-"	Сердце	Усиление оборота норадреналина	[135]
5.	-"	-"	Гиппокамп	Повышение концентрации норадреналина	[88]
6.	-"	-"	Гипоталамус, гиппокамп, кора больших полушарий	Усиление оборота норадреналина	[156]
7.	-"	-"	Голубое пятно	Нет изменений концентрации мРНК для тирозингидроксилазы — ключевого фер- мента синтеза катехоламинов	[95]
8.	-"	Толерантность	Голубое пятно	Повышение активности тирозингидрокси- лазы и концентрации ее мРНК	[89]
9.	-"	“Преципитированная” абстиненция	Ядро ложа конечной пластинки (расположено рядом с прилежа- щим ядром)	Повышение концентрации внеклеточного норадреналина	[67]
10.	-"	-"	Паравентрикулярное ядро гипо- таламуса	Усиление оборота норадреналина	[68]
11.	-"	-"	Голубое пятно	Усиление оборота норадреналина и серото- нина	[130]
12.	-"	-"	Гиппокамп	Усиление высвобождения норадреналина	[174]
13.	-"	-"	Гиппокамп	Усиление высвобождения норадреналина	[60]
14.	Морские свинки	Абстиненция, индуци- рованная налоксоном после однократного вве- дения морфина	Плазма крови	Повышение концентрации норадреналина и адреналина. У животных после адrena- лэктомии — нормальная концентрация ад- реналина	[30]
15.	Крысы	“Преципитированная” абстиненция	Медиобазальный и передний гипоталамус	Усиление оборота норадреналина	[78]
16.	-"	Спонтанная абстинен- ция	Кора больших полушарий, ствол головного мозга	Усиление оборота норадреналина	[17]
17.	-"	-"	Гипоталамус	Повышение концентрации дофамина	[12]
18.	-"	-"	Средний мозг, миндалина	Отсутствие изменений концентрации до- фамина	[12]
19.	-"	-"	Средний мозг	Понижение концентрации норадреналина	[12]
20.	-"	-"	Гипоталамус, миндалина	Отсутствие изменений концентрации но- радреналина	[12]
21.	Мыши	“Преципитированная” абстиненция	Кора больших полушарий	Усиление оборота норадреналина	[71]
22.	-"	-"	Ядро одиночного тракта	Ослабление оборота норадреналина	[114]
23.	-"	-"	Зубчатая извилина гиппокампа	Усиление оборота норадреналина	[114]
24.	Крысы	-"	Префронтальная кора	Повышение концентрации внеклеточного норадреналина	[164]
25.	Героино- вые нар- команы	Проведение процедуры ультрабыстрой опиат- ной детоксикации	Плазма крови, тромбоциты	Повышение концентрации норадреналина в плазме; понижение концентрации серо- тонина в тромбоцитах; нормальная кон- центрация адреналина в плазме	[124]
26.	Героино- вые нар- команы	Проведение процедуры ультрабыстрой опиат- ной детоксикации	Плазма крови	Повышение концентрации норадреналина и адреналина в плазме	[131]
27.	Героино- вые нар- команы	Проведение процедуры ультрабыстрой опиат- ной детоксикации	Плазма крови	Повышение концентрации норадреналина и адреналина в плазме	[110]
28.	Крысы	“Преципитированная” абстиненция	Дорзальное ядро шва	Ослабление высвобождения серотонина	[176]
29.	-"	Спонтанная абстинен- ция	Гипоталамус	Ослабление обратного захвата серотонина	[163]
30.	-"	“Преципитированная” абстиненция	Гиппокамп	Нормальное высвобождения серотонина	[174]
31.	Мыши	“Преципитированная” абстиненция	Кора больших полушарий	Нет изменений оборота серотонина	[71]

* Для индукции (“преципитации”) абстиненции использовались налоксон или налтрексон

Состояние рецепторов катехоламинов и серотонина при опиатном абстинентном синдроме

№№ шп	Биологическая система	Условия	Структура	Характер изменений	Источник
1.	Крысы	Спонтанная абстиненция	Кора больших полушарий	Повышение плотности α_2 -адренорецепторов	[76]
2.	"-"	"-"	Париетальная кора, гиппокамп	Понижение плотности α -адренорецепторов	[138, 139]
3.	"-"	"-"	Гиппокамп	Повышение плотности пресинаптических α_2 -адренорецепторов, снижение их чувствительности к клонидину	[140]
4.	"-"	“Преципитированная” абстиненция	Кора больших полушарий	Повышение концентрации мРНК для α_2 -адренорецепторов	[35]
5.	"-"	Спонтанная абстиненция	Гипоталамус, парietoально-затылочная кора, стриатум, ствол	Повышение плотности α_2 -адренорецепторов	[183]
6.	In vitro	“Преципитированная” абстиненция	Инкубируемые клетки А 431 (карцинома человека)	Повышение плотности α_2 -адренорецепторов	[14]
7.	Крысы	“Преципитированная” абстиненция	Стриатум, гиппокамп, кора больших полушарий	Повышение чувствительности 1A-серотониновых и α_2 -адренорецепторов к агонистам	[171]
8.	Героиновые наркоманы, умершие от передозировки	Толерантность	Мембраны тромбоцитов	Повышение плотности α_2 -адренорецепторов и их чувствительности	[81, 82]
9.	Героиновые наркоманы, умершие от передозировки и других причин	Спонтанная абстиненция?	Фронтальная кора, гипоталамус, хвостатое ядро	Отсутствие изменений плотности α_2 -адренорецепторов	[77]
10.	Героиновые наркоманы, умершие от передозировки и других причин	Толерантность	Фронтальная кора, гипоталамус, хвостатое ядро	Понижение плотности α_2 -адренорецепторов	[77]
11.	Крысы	Спонтанная абстиненция	Гипоталамус, гиппокамп, кора больших полушарий, мост-продолговатый мозг, стриатум, миндалина, спинной мозг	Отсутствие изменений плотности D_2 -дофаминовых рецепторов	[158]
12.	"-"	"-"	Стриатум	Повышение плотности D_2 -дофаминовых рецепторов, повышение их аффинитета	[12]
13.	"-"	"-"	Гипоталамус, стриатум, спинной мозг	Повышение плотности D_1 -дофаминовых рецепторов	[25]
14.	"-"	"-"	Миндалина	Понижение плотности D_1 -дофаминовых рецепторов	[25]
15.	"-"	"-"	Стриатум	Отсутствие изменений плотности дофаминовых рецепторов, повышение сродства рецепторов к неизбирательному агонисту N-n-пропилнорапоморфину	[51]
16.	"-"	"-"	Стриатум, прилежащее ядро	Понижение концентрации мРНК для D_1 - и D_2 -дофаминовых рецепторов	[83]
17.	"-"	"-"	Гипоталамус, гиппокамп, средний мозг, мост-продолговатый мозг, стриатум, миндалина, спинной мозг	Отсутствие изменений плотности серотониновых рецепторов второго подтипа	[91]
18.	"-"	"-"	Кора больших полушарий	Возрастание плотности серотониновых рецепторов первого подтипа	[90]

Примечания:
¹ В периоде толерантности выявлялось повышение плотности α -адренорецепторов указанных структур
² Для индукции (“преципитации”) абстиненции использовались налоксон или налтрексон
³ В секционном материале умерших морфин не обнаруживался
⁴ В секционном материале умерших обнаруживался морфин

передачи в этом периоде компенсируется постепенным повышением активности ферментов синтеза катехоламинов [171], плотности постсинаптических α -адренорецепторов [14, 138, 139]. Параллельно отмечается снижение числа пресинаптических α_2 -адренорецепторов (их основная роль — угнетение экзоцитоза катехоламинов) [140]. В периоде хронической морфинизации медленно нарастает потенциал внутриклеточных трансдукторных систем, в первую очередь аденилатциклазной, что тоже является косвенным отражением функциональной недостаточности катехоламинергической передачи [14].

Прекращение воздействия опиатами/опиоидами на катехоламинергические системы сопровождается быстрым возрастанием активности всех ее звеньев, включая оборот нейромедиаторов, активность аденилатциклазного каскада, реакции периферических органов. Возрастание плотности пресинаптических α_2 -адренорецепторов в этом периоде [76, 140, 183] можно рассматривать как компенсаторный механизм для снижения избыточного экзоцитоза катехоламинов, а уменьшение количества постсинаптических α -адренорецепторов (down-regulation) [138, 139] развивается в ответ на длительное воздействие медиаторами.

Возбуждение норадренергических нейронов ряда структур продолговатого мозга важно для развития соматических симптомов опиатной абстиненции. Инициатором такой активации является ослабление опиоидергической нейротрансмиссии. Однако установлен еще один источник возбуждения норадренергических образований: латеральное парагигантоклеточное ядро продолговатого мозга, посылающее активизирующие глутаматные проекции. Система нейротрансмиссии с участием возбуждающих аминокислот (глутамат и аспартат) в периоде опиатной абстиненции заметно усиливается [179, 185].

Для изучения роли отдельных звеньев катехоламинергических нейромедиаторных систем в формировании различных симптомов абстиненции чаще используются специфические фармакологические “зонды”, влияющие на пре- и постсинаптические рецепторы, на синтез и обратный захват катехоламинов, на внутриклеточные механизмы передачи. Оцениваемые препараты вводят перед индукцией синдрома отмены (“преципитированный” абстинентный синдром с помощью налоксона или налтрексона) либо на фоне развернутой симптоматики. О вовлечении того или иного звена катехоламинергической передачи судят по способности “зонда” ослаблять (усиливать) различные симптомы абстиненции.

Получены данные о модуляции абстинентного синдрома препаратами, влияющими на все звенья передачи. Наиболее высокую антиабстинентную активность проявляли агонисты пресинаптических α -адренорецепторов клонидин, лофексидин, гуанфацин и тизанидин [84, 150, 167, 198]. Основой подобного эффекта является их способность тормозить пресинаптическое высвобождение норадреналина. Однако перечисленные препараты не устраняют все симптомы абстиненции.

Довольно пестрая картина наблюдается при использовании средств, влияющих на системы дофамина и серотонина. Антиабстинентная (проабстинентная) активность выявлена у агонистов и антагонистов соответствующих рецепторов [162, 169, 178, 196], модуляторов синтеза и реаптейка биогенных аминов [88, 169]. Тем не менее, дофамино- и серотонинотропные лекарственные средства (нейролептики, антидепрессанты) широко используются в терапии АС [8].

Предпринимаются попытки обосновать роль той или иной нейромедиаторной системы либо ее отдельных компонентов в инициации какого-то симптома (симптомов)

абстиненции. Так, прыжковая активность у грызунов опосредована центральными α_1 -адренорецепторами, а симптом отряхивания “мокрой” собаки (wet “dog” shakes) — α_1 - и α_2 -адренорецепторами (заключение основано на использовании в качестве фармакологических “зондов” α_1 -антагониста атенолола и α_2 -антагониста ICI 118,551) [73]. Состояние D_1 - и D_2 -дофаминовых рецепторов играет роль в развитии диареи, прыжковой активности, учащения вставания на задние лапы (в качестве “зондов” использованы дофаминовые агонисты апоморфин, квинпирол, SKF 38393, бромокриптин, антагонисты сульпирид, SCH 23390, SKF 83566, а также предшественник дофамина L-DOPA) [169, 196]. От активности D_1 - и D_2 -рецепторов также зависит агрессивность у мышей в периоде индуцированного АС после хронической морфинизации (фармакологические “зонды” — дофаминовые антагонисты SCH 23390, раклоприд и галоперидол) [162]. Но рецепторы первого подтипа более значимы в сравнении с D_2 -рецепторами (обоснованием послужили эксперименты с агонистами SKF 38393 и квинпиолом) [178]. С другой стороны, некоторые соматические симптомы и аверсивность в периоде синдрома отмены больше связаны с дисфункцией D_2 -рецепторов (эксперименты выполнены на крысах с использованием антагонистов SCH 23390 и раклоприда) [72]. В опытах *in vitro* на изолированной подвздошной кишке морской свинки показано вовлечение D_1 - и D_2 -рецепторов в механизмы спастических сокращений в ответ на индукцию абстиненции налоксоном [40].

Существуют и более обобщающие заключения о значимости той или иной моноаминергической нейротрансмиссии для развития отдельных симптомов отмены. Например, по мнению L. Cerro и др. [43], система серотонина вовлечена в инициацию прыжковой активности, система норадреналина — в развитие птоза и диареи. Вклад дофаминергических образований в формирование перечисленных симптомов минимален. Однако в исследовании M. Agu и др. [16] агонист апоморфин и антагонист пимозид оказывали существенное влияние на выраженность синдрома отмены у крыс. С этими данными согласуются материалы работ [50, 182, 196], которые свидетельствуют о выраженном влиянии модуляторов дофаминергических систем апоморфина, галоперидола, пимозиды, сульпирида, квинпирила и бромокриптина на симптомы опиатной абстиненции у животных.

Складывается впечатление, что норадренергические и серотонинергические образования в большей степени вовлечены в поддержание вегетативно-соматических, а дофаминергические — психопатологических симптомов. Например, итальянские исследователи [57, 58] установили, что в периоде спонтанного АС у зависимых от морфина крыс достоверно снижалась активность дофаминергических нейронов мезолимбических структур. Указанные нарушения сохранялись значительно дольше в сравнении с соматическими симптомами отмены. Если таким животным через длительный срок вводился морфин, то электрическая активность мезолимбических нейронов оказывалась значительно более высокой в сравнении с соответствующими показателями в контрольной группе. Сделано заключение об отсутствии связи между соматическими симптомами синдрома отмены и дисфункцией дофаминергических нейронов мезолимбических структур, а парадоксальная активность данных нервных клеток может составлять нейрохимическую основу аддиктивных форм поведения.

Рассмотренные выше изменения моноаминергических нейромедиаторных систем позволяют расширить

представления о патогенезе опиатного АС. В то же время они составляют теоретическую основу целенаправленного использования различных фармакологических средств для купирования проявлений абстиненции и для проведения противорецидивной терапии больных опиатной наркоманией.

Участие других нейромедиаторных систем в развитии опиатного абстинентного синдрома

Медиаторные аминокислоты

Процессы возбуждения и торможения в ЦНС во многом зависят от состояния аминокислотной нейротрансмиссии. Важнейшими возбуждающими аминокислотами (ВАК) считаются глутамат и аспартат. ГАМК и глицин представляют тормозные медиаторы [10]. Изменения оборота возбуждающих и тормозных аминокислот (в основном глутамата и ГАМК) [29, 172, 179], сдвиги плотности соответствующих рецепторов и содержания мРНК, кодирующих синтез белковых молекул рецепторов [12, 92, 102, 177], имеют место в процессе развития опиатного АС. Эти явления сопровождаются перестройками внутриклеточных биохимических процессов, сопряженных с аминокислотной нейротрансмиссией и изменениями активности нейронов иной химической принадлежности, получающих аминергическую иннервацию [105].

Роль ГАМК- и глутаматергических нейромедиаторных систем в формировании опиатной абстиненции оценивают традиционным способом: исследуют антиабстинентную (проабстинентную) активность соответствующих фармакологических “зондов” [4, 197]. Выясняют, какие симптомы отмены модулируются тем или иным препаратом, проводят параллели между его антиабстинентной активностью и способностью влиять на нарушения различных звеньев системы, выявляемые в периоде абстиненции [105, 189]. Накоплены данные о значимости ГАМК- и глутаматергических систем в организации межструктурных взаимодействий при развитии синдрома отмены [44, 180]. Для этих целей используются методы локального введения препаратов в различные участки головного мозга либо разрушение определенных структур [21, 155, 189].

Наиболее общее заключение свидетельствует, что ГАМК-позитивные средства, как правило, ослабляют АС. То же самое справедливо и для многих глутамат-негативных препаратов. В экспериментальных условиях и в клинической практике антиабстинентная активность выявлена у веществ, усиливающих ГАМК-ергическую нейротрансмиссию: у 1,4-бензодиазепинов [116], у имидазо-бензодиазепина мидазолама [36], у ГАМК-позитивных средств 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол-[5,4-с]-пиридин-3-ола (ТНПР), фенибута, депакина [4], мусцимола [62]. Все перечисленные соединения активируют преимущественно ГАМК_A-передачу, воздействуя на различные участки комплекса “ГАМК-бензодиазепин-хлорный канал”.

Подавлял синдром отмены и агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен [59, 108, 116], а антагонист этих рецепторов Р-[3-аминопропил]-р-диэтоксиметил-фосфиновая кислота устраняла эффекты баклофена и проявляла проабстинентную активность [197]. Баклофен ослаблял некоторые периферические симптомы абстиненции. Например, спазм гладкой мускулатуры [37]. Сходным эффектом обладали ГАМКА-антагонисты бикикуллин и пикртоксин [41]. Это свидетельствует, что в механизмы сокращения полых органов в периоде отмены опиатов/опиоидов вовлечены рецепторы ГАМК.

ГАМКА-рецепторы, как известно, имеют многочисленные участки связывания для различных лигандов, в

том числе и эндогенных. К числу последних относят пептид, тормозящий связывание бензодиазепинов (DBI — diazepam binding inhibitor). Накопление DBI в головном мозге в процессе отмены опиатов способствует формированию тревожности, чувства страха, агрессивности, психотических реакций [107].

Глутаматные рецепторы объединены в 2 группы: ионотропные и метаботропные. Нейротрансмиссия с участием рецепторов первой группы осуществляется путем изменения ионной проницаемости мембран. Метаботропные глутаматные рецепторы модулируют внутриклеточные трансдукторные системы (циклические нуклеотиды, каскад арахидоновой кислоты, фосфоинозитиды, оксид азота и др.).

Ионотропные глутаматные рецепторы делят на 3 класса в зависимости от их чувствительности к избирательным агонистам: N-метил-D-аспартатные (NMDA)-рецепторы), каинатные и AMPA-рецепторы (AMPA- -амино-3-гидроксипропион-5-метил-4-изоксазолпропионат) [5, 9]. Среди них наиболее изучены рецепторы NMDA.

Многие из известных к настоящему времени лигандов различных участков NMDA-рецепторов оценивались на предмет антиабстинентной (проабстинентной) активности после хронической наркотизации опиатами/опиоидами.

Выраженная антиабстинентная активность выявлена: у конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов LY-235959 [106], LY-274614 [155], D-CPPene (SDZ EAA 494) [189], CGP 39551 [85];

у неконкурентных антагонистов — блокаторов канала NMDA-рецепторов МК-801 [85, 155, 180, 189], мексантина [28, 175], декстрометорфана [64], MRZ 2/579 [158, 175], кетамина [85];

у антагонистов для участка связывания глицина в области NMDA-рецептора MRZ 2/576 [20], MRZ 2/570 и L-701.324 [152].

Антиабстинентную активность проявляли неселективный антагонист AMPA/каинатного рецептора CNQX (6-Сяно-2,3-дигидрокси-7-нитрохиноксалин) [189], селективный антагонист AMPA-рецепторов LY-293558 [157], агонисты метаботропных глутаматных рецепторов 2-го и 3-го подтипов LY-354740 [186] и (1S 3R)-ACPD (1-амино-циклопентан-1,3-дикарбоксилат) [74].

Антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов 1-го, 2-го и 3-го подтипов MCPG (alpha-methyl-4-carboxyphenylglycine), MCCG (2s, 1's, 2's-2-methyl-2-[2'-carboxycyclopropyl] glycine) и MAP-4 (alpha-methyl-L-амино-4-фосфонобутаноат) при однократном использовании слабо изменяли выраженность абстинентного синдрома у экспериментальных животных. Иная картина наблюдалась при длительном совместном введении антагонистов и морфина. В таких условиях наркотизации индуцированная налоксоном абстиненция протекала легче [75]. Предположено, что профилактическое антиабстинентное действие антагонистов обусловлено их влиянием на каскады внутриклеточной трансдукции, связанные с метаботропными глутаматными рецепторами.

Клиническое использование антагонистов NMDA-рецепторов затруднено вследствие наличия у них психотомиметической активности [5, 155, 156], поэтому высказываются предположения о большей перспективности антагонистов рецепторов AMPA, в частности для купирования опиатного АС [155, 157].

Косвенным доказательством вовлечения NMDA-рецепторов в развитие опиатного АС являются результаты опытов с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (антисенсов). Они представляют собой короткие цепочки нуклеотидов, связывающихся с мРНК для субъединиц рецептора. Внутримозговые введения анти-

сенсов сопровождаются опустошением пула рецепторов NMDA. В описанных условиях синдром отмены опиатов/опиоидов протекает легче [204].

Анализ результатов экспериментов с использованием фармакологических “зондов” для рецепторов ВАР позволяет считать, что повышение активности данных рецепторов при отмене опиатов/опиоидов может приводить к развитию соматовегетативных симптомов [61, 106], гипералгезии [42, 120], агрессивности [175], негативных эмоциональных состояний [189]. В частности, в формировании негативного эмоционального компонента синдрома отмены существенный вклад вносит активация рецепторов ВАР в центральном ядре миндалины [189].

Среди структур ЦНС, в которых возбуждение глутаматных рецепторов играет особую роль в развитии симптомов абстиненции, следует отметить ростральные отделы продолговатого мозга [112], голубое пятно [155, 180]. В то же время, усиление NMDA-ергической нейротрансмиссии в спинном мозге в периоде отмены носит, скорее всего, вторичный характер [115].

Активация систем ВАР в продолговатом мозге при отмене опиатов/опиоидов, как отмечалось выше, является одной из причин возбуждения норадренергических нейронов ряда структур. Данный механизм играет существенную роль в патогенезе АС.

Как видно, участие аминокислотных нейромедиаторных систем в развитии опиатного АС достаточно подробно изучено применительно к их рецепторному звену. Значительно меньше известно о роли, которую играют изменения обмена аминокислот, в частности, возбуждающих. Опиаты/опиоиды угнетают высвобождение глутамата. При хронической наркотизации уменьшение концентрации глутамата в синаптическом пространстве частично компенсируется ослаблением его обратного захвата клетками глии. В периоде абстиненции развивается обратная реакция: начинается избыточный экзоцитоз ВАР [13, 172, 201]. Усиление механизмов обратного захвата глутамата в этом периоде [147] можно рассматривать как адаптивный процесс. Возрастание высвобождения глутамата и аспартата при абстиненции наблюдается во многих структурах ЦНС, но наиболее подробно данный феномен описан в голубом пятне [13, 201] и в прилежащем ядре [172]. Дальнейший ход событий реализуется с участием катехоламинов (см. выше).

Холинергические системы

Холинергические нейромедиаторные системы участвуют в регуляции памяти, сна, настроения, эмоций, состояний сознания, функций внутренних органов, мышц, сосудов [3, 11]. Опиаты/опиоиды угнетают экзоцитоз ацетилхолина преимущественно на начальных стадиях наркотизации [65, 154]. В периоде отмены отмечается обратная картина — усиление высвобождения нейромедиатора [15, 154]. При развитии спонтанной абстиненции у грызунов концентрация ацетилхолина в головном мозге повышалась [26], а при индуцированном синдроме отмены чаще отмечался противоположный эффект [15, 26].

Колебания активности ацетилхолинэстеразы в процессе АС выявлены в различных областях ЦНС [136, 137]. Вероятнее всего они носят компенсаторный характер в ответ на сдвиги концентрации ацетилхолина. Вместе с тем, есть данные об отсутствии изменений активности фермента при опиатной абстиненции [26].

Предпринимались попытки охарактеризовать состояние мускариночувствительных холинорецепторов головного мозга в периоде отмены морфина. Выполнены радиолигандные исследования с использованием неселективного антагониста М-холинорецепторов ³H-хинуклидинил бензилата. Параметры связывания радиолиганда с

синаптическими мембранами стриатума крыс оставались в пределах контрольных значений как в условиях спонтанного синдрома отмены, так и при абстиненции, индуцированной налоксоном [52, 53].

Развитие новых методических подходов для изучения центральных холинорецепторов (ауторадиография и др.) позволило выявить изменения отдельных подтипов М-холинорецепторов, сопровождавших синдром отмены. Например, на пике абстиненции показано достоверное понижение числа М1-холинорецепторов и соответствующей мРНК в гиппокампе морфинзависимых крыс [200]. Изменения рецепторов подтипа М2 в ростральных вентролатеральных отделах продолговатого мозга носили противоположный характер [199]. Участие М-холинорецепторов 1-го и 2-го подтипов в развитии АС на уровне спинного мозга доказано с помощью антисенсов для соответствующих мРНК. Опустошение пула рецепторов в ответ на интратекальное введение антисенсов сопровождалось достоверным ослаблением выраженности синдрома отмены морфина у крыс [45]. Приведенные данные свидетельствуют о вовлечении мускариновых рецепторов 1-го и 2-го подтипов в патогенез опиатной абстиненции. Подобное заключение можно распространить и на М-холинорецепторы 5-го подтипа, поскольку у мышей-мутантов, лишенных гена данных рецепторов, проявления индуцированного синдрома отмены были слабее в сравнении с “диким” типом грызунов [18].

Значение холинергических нейромедиаторных систем в патогенезе опиатной абстиненции помогают оценить эксперименты с использованием холинотропных средств. На выраженность синдрома отмены влияли агонисты холинорецепторов пилокарпин [100] и оксотреморин [27], холиноантагонисты атропин [27, 100], дексетимид [100], скополамин [27, 202], метилскополамин [100], 4-DAMP и пирензепин [33], а также ингибиторы ацетилхолинэстеразы диизопропилфторфосфат, эхотиолат [34] и физостигмин [27].

Значение центральных М-холинергических механизмов в формировании синдрома отмены в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. Из них наиболее значимы М2- и М5-холинореактивные структуры. Вместе с тем, роль опиоидергических, моноаминергических и аминокислотных нейромедиаторных систем в патогенезе абстиненции представляется более важной. По этой причине холинотропные фармакологические средства редко используются в схемах купирования симптомов отмены. Следует учитывать высокую токсичность рассматриваемых препаратов, наличие у некоторых из них психотомиметической активности.

Каннабиноидные нейромедиаторные системы

Эндогенные каннабиноидные нейромедиаторные системы относительно недавно стали предметом фундаментальных исследований нейробиологов, нейрофармакологов, наркологов, иммунологов. Название систем происходит от экзогенного лиганда каннабиноидных рецепторов ⁹-тетрагидроканнабинола (⁹-ТНС), наиболее активного алкалоида, выделенного из конопли (каннабиса) *Cannabis sativa* в начале 60-х годов XX века [7, 80]. В конце 80-х годов сформировалось представление о наличии специфических каннабиноидных рецепторов [54], подразделяемых на 2 подтипа: СВ1- и СВ2-рецепторы [98, 126, 149]. Рецепторы СВ1 локализованы преимущественно в ЦНС, а рецепторы СВ2 — в периферических органах. СВ1- и СВ2-рецепторы принадлежат к семейству метаболитных, включающему мускариночувствительные, дофаминовые, серотониновые, опиоидные, - и -адренергические и др. Каннабиноидные рецепторы 1-го и 2-го подтипов клонированы в начале 90-х годов [129, 141]. В эти же сроки в ЦНС и в периферических тканях идентифицированы эндо-

генные лиганды каннабиноидных рецепторов арахидоноил-этаноламид (анандамид, агонист CB1-рецепторов) [55] и 2-арахидоноил-глицерол (агонист CB2-рецепторов) [133].

Совокупность каннабиноидных рецепторов и их эндогенных лигандов получила название *эндогенная каннабиноидная система* (эндоканнабиноидная система) [149]. Ее основная функция состоит в модуляции передачи в синапсах иной химической принадлежности путем изменения высвобождения нейромедиаторов. В качестве внутриклеточных трансдукторов эндогенная каннабиноидная система использует каскад аденилатциклазы, протеинкиназы, активирующие митоз (mitogen activated protein kinases — MAPKs), калиевые и кальциевые каналы [149]. Поведенческие и физиологические эквиваленты возбуждения каннабиноидных рецепторов включают эйфорию, седацию, ослабление спонтанной двигательной активности, антиноцицептивные эффекты, гипотермию, каталепсию. Перечисленные признаки во многом зависят от видовых различий [161, 191]. Установлена выраженная иммуностимулирующая активность каннабиноидов [148].

Можно отметить некоторые общие признаки каннабиноидных и опиоидных рецепторов.

Во-первых, они являются мишенями для наиболее распространенных наркотических средств, соответственно каннабиноидов и опиатов/опиоидов.

Во-вторых, они обладают сходным профилем фармакологической активности (антиноцицептивные, эйфоригенные, седативные эффекты, наркогенный потенциал).

В-третьих, механизмы передачи информации внутри клетки от рецепторов обоих типов достаточно сходные.

Наконец, их объединяет то, что первоначальное название произошло от экзогенных лигандов, тогда как эндогенные агонисты были выделены позднее. На основании перечисленных фактов можно предположить, что каннабиноидные нейромедиаторные системы вовлечены в патогенез опиатной наркомании и, в частности, в механизмы формирования абстиненции. Для подтверждения данного тезиса выяснялось состояние эндогенной каннабиноидной системы на фоне отмены опиатов/опиоидов, а также оценивалась антиабстинентная (проабстинентная) эффективность фармакологических “зондов”, тропных к каннабиноидным рецепторам. Значимость каннабиноидных рецепторов в развитии опиатной абстиненции нередко изучают, используя животных-мутантов, лишенных гена указанных рецепторов.

Состояние эндогенной каннабиноидной системы при длительной морфинизации оценивалось в нескольких исследованиях. Например, в головном мозге крыс, зависимых от морфина, в ряде структур (стриатум, мозжечок, ядро перегородки, прилежащее ядро) установлено повышение плотности CB1-рецепторов. В базолатеральном отделе миндалины и в гиппокампе выявлена обратная реакция. При этом изменения содержания кодирующей мРНК коррелировали с плотностью рецепторов [86]. Установлено достоверное повышение числа каннабиноидных рецепторов и содержания соответствующей мРНК у морфинзависимых крыс [166]. Изменения плотности рецепторов при длительной морфинизации выявлены на уровне спинного мозга [47]. Хроническая интоксикация морфином сопровождалась сдвигами концентрации эндогенного лиганда каннабиноидных рецепторов 2-арахидоноил-глицерола, но не арахидоноил этаноламида [187]. Следует признать, что нейрохимические подходы при оценке значения эндоканнабиноидных систем в механизмах развития опиатного АС оказались менее информативны в сравнении с методом фармакологических “зондов”.

Ретроспективный анализ исследований, выполненных в 70-х годах XX века, показал, что агонисты каннабиноидных рецепторов оказывали антиабстинентное действие в различ-

ных экспериментальных моделях [22, 23, 66, 94]. Оценить значение этих работ в плане межмедиаторных взаимодействий в тот период было затруднительно, поскольку представления о каннабиноидных системах нейротрансмиссии сформировались значительно позже (см. обзоры [98, 126, 149]). В последующем удалось уточнить вовлеченность эндоканнабиноидных систем в развитие центральных и периферических симптомов абстиненции [121]. Выяснилось также, что антиабстинентной активностью обладают не только алкалоиды каннабиса, но и эндогенный агонист 2-арахидоноил-глицерол [194]. Напротив, ослабление каннабиноидной нейротрансмиссии с помощью антагониста CB1-рецепторов SR 141716A инициировало появление некоторых симптомов абстиненции у морфинзависимых грызунов [143, 144].

Французские исследователи показали, что тяжесть “преципитированного” налоксоном АС у мышей существенно снижалась в условиях, когда хронической морфинизации предшествовал длительный период (3 недели) ежедневных инъекций агониста CB1-рецепторов ⁹-ТНС [184]. Несколько неожиданно выглядят результаты экспериментов в этой же лаборатории, когда длительная наркотизация мышей выполнялась на фоне ежедневных инъекций антагониста каннабиноидных рецепторов препарата SR 141716A. Синдром отмены (индуцированный, как и в предыдущем исследовании, налоксоном) протекал легче [128]. Антиабстинентное действие антагониста SR 141716A в условиях его хронического использования установлено и на крысах [165]. Кажущееся противоречие можно объяснить наличием региональных особенностей взаимодействия ⁹-ТНС и SR 141716A с субпопуляциями каннабиноидных рецепторов. Кроме того, не доказана строгая селективность рассматриваемых лигандов. Так, ⁹-ТНС способен к прямому взаимодействию с опиоидными рецепторами [184]. Необходимо подчеркнуть, что антагонист SR 141716A (возможно, смешанный агонист/антагонист) проявлял антиабстинентную активность только в условиях многократных инъекций на фоне морфинизации. Если препарат использовался в острой фазе синдрома отмены, он был неэффективен [128]. Большинство же агонистов каннабиноидных рецепторов обладает антиабстинентной активностью при однократном использовании перед индукцией синдрома отмены налоксоном [22, 23, 66, 121].

Анализ представленной информации позволяет говорить о вовлечении каннабиноидных нейромедиаторных систем в патогенез опиатной абстиненции. Возможность же клинического использования агентов, тропных к каннабиноидным рецепторам, пока ограничена наличием у названных препаратов наркогенной активности. Скорее всего поиск каннабиноидергических средств, пригодных для купирования опиатного синдрома отмены, пойдет по двум направлениям: поиск новых агонистов (частичных агонистов) каннабиноидных рецепторов и синтез модуляторов обмена эндогенных лигандов. Одним из требований будет отсутствие психоактивных свойств у новых соединений [194].

Опиатный АС сопровождается изменениями гистаминергических [130, 146] и пуринаергических [32, 39] нейромедиаторных систем. Фармакологические препараты, тропные к перечисленным системам передачи, способны модулировать выраженность симптомов отмены [49, 63, 109], но они не могут конкурировать по эффективности с лекарствами из групп анальгетиков, транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, агонистов -адренорецепторов и другими.

Гормоны и регуляторные пептиды

Катехоламины могут инициировать опиатный АС как посредством центральных механизмов, так и за счет активации периферических отделов симпатической нервной

системы (нейрогуморальные пути индукции синдрома отмены). Как отмечалось выше, катехоламины могут рассматриваться в качестве начального звена оси “гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников” (“hypothalamus — pituitary — adrenocortical” axis), обеспечивающей осуществление стрессовой реакции. Возбуждение гипоталамических ядер (паравентрикулярного, супраоптического) осуществляют катехоламинергические входы из различных отделов продолговатого мозга (ядро одиночного тракта, вентролатеральных областей продолговатого мозга) [118, 119, 132], которые, в свою очередь, получают активирующие глутаматергические проекции [44, 112, 180].

Активация нейросекреторных клеток гипоталамуса и других структур сопровождается нарастанием концентрации мРНК, кодирующих синтез рилизинг-факторов. В первую очередь, это относится к системам кортикотропин-рилизинг-фактора [132, 170] и тиротропин-рилизинг-фактора [79, 145]. Рилизинг-факторы потенцируют проявления АС как посредством активации высвобождения тропных гормонов из гипофиза, так и вследствие прямого влияния на нейронные популяции головного мозга. Проабстинентные эффекты рилизинг-факторов реализуются через их рецепторы, поэтому антагонисты таких рецепторов ослабляют тяжесть синдрома отмены. Примером могут служить антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг-фактора (h) CRH (9-41) [132] и CRA 1000 [71].

Изменения концентрации тропных гормонов и соответствующих мРНК в процессе АС и последующие сдвиги обмена основных гормонов носят затяжной характер, сопровождаются неадекватными реакциями организма в ответ на воздействие иных стрессовых факторов [96, 97]. С другой стороны, отклонения физиологических показателей содержания гормонов в плазме крови могут представлять диагностическую ценность. Например, концентрация кортикостерона в плазме отражает тяжесть синдрома отмены [111] и эффективность антиабстинентных средств [87].

Дезинтеграция оси “гипоталамус — гипофиз — гормональный баланс” может составлять основу для поддержания некоторых центральных и периферических симптомов абстиненции [38, 123]. Так, активация системы кортикотропин-рилизинг-фактора вовлечена в формирование у грызунов прыжковой активности, встряхивания, слезотечения, диареи [101, 123].

Роль рилизинг-факторов в патогенезе АС трудно оценить из-за достаточно сложных процессов обмена этих нейропептидов; мРНК кодирует синтез крупных пептидных фрагментов, являющихся прекурсорами нескольких регуляторных пептидов, включая и основной рилизинг-фактор. Соотношение различных фрагментов в процессе развития синдрома отмены подвержено существенным колебаниям, зависит от изучаемой структуры головного мозга, времени от начала абстиненции и других факторов [134, 145, 170]. Вопрос усложняется также межгормональными взаимодействиями. К примеру, дериват препротиротропин-рилизинг-фактора ргергоTRH 178-199 подавляет активность адренкортикотропного гормона [159].

Практикующий нарколог должен представлять суть изменений гормонального обмена, являющихся причиной нарушений функции органов и систем в периоде отмены. В то же время перечень лекарственных средств, избирательно влияющих на нарушения гормонального обмена при опиатной абстиненции, ограничен. Упомянутые выше антагонисты кортикотропин-рилизинг-фактора [71, 132] находятся на этапе экспериментальных исследований. Установлено, что антагонист рецепторов 1-го подтипа CR-154,526 в режиме профилактического использования ослаблял проявления “преципитированной” абстиненции у грызунов [101, 123]. Антагонист для рецепторов 2-го подтипа AS-30 был менее эффективен [123].

Наиболее известен в наркологической практике синтетический аналог соматостатина октреотид. Соматостатин, как известно, подавляет секрецию соматотропного гормона, других нейропептидов. Из периферических эффектов соматостатина наиболее выражено угнетение секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта [2]. По этой причине октреотид используется в процессе ультрабыстрой опиатной детоксикации для профилактики диареи [19, 31]. Кроме того, нельзя исключать возможность включения в схемы антиабстинентной терапии синтетического аналога — пептида сна октапептида — DSIP (delta sleep-inducing peptide).

Показано вовлечение в патогенез опиатного абстинентного синдрома других регуляторных пептидов: холецистокинина [151, 160], нейропептида FF [99, 122], ноцицептина (орфанина) [113, 125], вещества Р [181, 203], нейропептида, связанного с геном кальцитонина [181], нейропептида Y [48, 193], галанина [195], тахикинина [104]. Возможно, фундаментальные исследования в этой области помогут внедрить в практику лечения опиатной абстиненции новые лекарственные средства.

Заключение

АС при опиатной наркомании развивается после внезапного прекращения поступления опиатов/опиоидов в организм либо в ответ на введение антагонистов опиоидных рецепторов. Начальное звено данного состояния составляет ослабление опиоидергической передачи. Дезинтеграция межмедиаторных связей с участием опиоидных нейропептидов обуславливает параллельное изменение многих нейромедиаторных систем: катехоламинергических, серотонинергических, ГАМК-ергических, глутаматергических, холинергических, эндоканнабиноидных и др. Активация оси “гипоталамус — гипофиз — железы внутренней секреции”, включающая сдвиги обмена рилизинг-факторов, тропных и основных гормонов, позволяет считать АС стрессовой реакцией организма. Анализ нейрохимических и биохимических изменений в периоде отмены опиатов/опиоидов с позиций межмедиаторных и структурных взаимодействий в центральной нервной системе обеспечивает углубление представлений о патогенезе рассматриваемого состояния, позволяет наметить пути оптимизации его терапии.

Список литературы

1. Анохин К.В. // Вестник Российской АМН. — 2001. — №4. — С. 30–35.
2. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. — М., 1988. — Т. 34. — 184 с.
3. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. — М.: Медицина, 1988. — 176 с.
4. Белозерцева И.В., Андреев Б.В. // Экспер. Клин. Фармакол. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 19–23.
5. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский Диалект, 2000. — 297 с.
6. Бутров А.В., Гофман А.Г., Цимбалов С.Г. Купирование опийного абстинентного синдрома антагонистами опиатов под общей анестезией. — М., 2000. — 17 с.
7. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. — М.: Трианда-Х, 2000. — 206 с.
8. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая наркомания. — М.: Медпрактика, 2001. — 122 с.
9. Петров В.И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А. Возбуждающие аминокислоты: нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал. — Волгоград: Изд-во Мед. Акад., 1997. — 167 с.
10. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. — М.: Медицина, 1986. — 240 с.
11. Селиванова А.Т., Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. — Л.: Медицина, 1975. — 184 с.

12. Станишевская А.В., Христолюбова Н.А., Векшина Н.Л., Варфоломеева С.О., Анохина И.П. // Фармакол. токсикол. — 1991. — Т. 54, № 3. — С. 15–17.
13. Aghajanian G.K., Kogan J.H., Moghaddam B. // Brain Res. — 1994. — Vol. 636, № 1. — P. 126–130.
14. Ammer H., Schulz R. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 280, № 1. — P. 512–520.
15. Antonelli T., Beani L., Bianchi C., Rando S., Simonato M., Tanganelli S. // Br. J. Pharmacol. — 1986. — Vol. 89, № 4. — P. 853–860.
16. Ary M., Cox B., Lomax P. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1977. — Vol. 200, № 2. — P. 271–276.
17. Attila L.M., Ahtee L. // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. — 1984. — Vol. 327, № 3. — P. 193–200.
18. Basile A.S., Fedorova I., Zapata A., Liu X., Shippenberg T., Duttaroy A., Yamada M., Wess J. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 99, № 17. — P. 11452–11457.
19. Bell J.R., Young M.R., Masterman S.C., Morris A., Mattick R.P., Bammer G. // Med. J. Aust. — 1999. — Vol. 171, № 1. — P. 26–30.
20. Belozertseva I.V., Danysz W., Beshpalov A.Y. // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. — 2000. — Vol. 361, № 3. — P. 279–282.
21. Bexis S., Ong J., White J. // Life Sci. — 2001. — Vol. 70, № 4. — P. 395–401.
22. Bhargava H.N. // Eur. J. Pharmacol. — 1976. — Vol. 36, № 1. — P. 259–262.
23. Bhargava H.N. // Psychopharmacology (Berl). — 1976. — Vol. 49, № 3. — P. 267–270.
24. Bhargava H.N. // Eur. J. Pharmacol. — 1977. — Vol. 41, № 1. — P. 81–84.
25. Bhargava H.N., Gulati A. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1990. — Vol. 252, № 3. — P. 901–907.
26. Bhargava H.N., Way E.L. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1975. — Vol. 194, № 1. — P. 65–73.
27. Bhargava H.N., Way E.L. // Eur. J. Pharmacol. — 1976. — Vol. 36, № 1. — P. 79–88.
28. Bisaga A., Comer S.D., Ward A.S., Popik P., Kleber H.D., Fischman M.W. // Psychopharmacology (Berl). — 2001. — Vol. 157, № 1. — P. 1–10.
29. Bonci A., Williams J.T. // J. Neurosci. — 1997. — Vol. 17, № 2. — P. 796–803.
30. Brent P.J., Johnston P.A., Chahl L.A. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1987. — Vol. 14, № 8. — P. 623–631.
31. Brewer C. // Addict. Biol. — 1997. — Vol. 2, № 3. — P. 291–302.
32. Brundage J.M., Williams J.T. // J. Neurophysiol. — 2002. — Vol. 87, № 3. — P. 1369–1375.
33. Buccafusco J.J. // Life Sci. — 1991. — Vol. 48, № 8. — P. 749–756.
34. Buccafusco J.J., Zhang L.C., Shuster L.C., Jonnal R.R., Gattai M. // Brain Res. — 2000. — Vol. 852, № 1. — P. 76–83.
35. Busquets X., Ventayol P., Garcia-Sevilla J.A. // Mol. Brain Res. — 1997. — Vol. 45, № 1. — P. 154–158.
36. Cao J.L., Ding H.L., Zhang L.C., Duan S.M., Zeng Y.M. // Acta Pharmacol. Sin. — 2002. — Vol. 23, № 8. — P. 685–690.
37. Capasso A. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 23, № 2. — P. 289–299.
38. Capasso A., Di Giannuario A., Loizzo A., Pieretti S., Sagratella S., Sorrentino L. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1996. — Vol. 276, № 2. — P. 743–751.
39. Capasso A., Loizzo A. // Life Sci. — 2001. — Vol. 69, № 18. — P. 2179–2188.
40. Capasso A., Sorrentino L. // Br. J. Pharmacol. — 1997. — Vol. 120, № 6. — P. 1001–1006.
41. Capasso A., Sorrentino L. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 21, № 2. — P. 315–330.
42. Celerier E., Laulin J.P., Corcuff J.B., Le Moal M., Simonnet G. // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21, № 11. — P. 4074–4080.
43. Cervo L., Rochat C., Romandini S., Samanin R. // Psychopharmacology (Berl). — 1981. — Vol. 74, № 3. — P. 271–274.
44. Chieng B., Williams J.T. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18, № 17. — P. 7033–7039.
45. Chou W.B., Zeng Y.M., Duan S.M., Zhou W.H., Gu J., Yang G.D. // Acta Pharmacol. Sin. — 2002. — Vol. 23, № 8. — P. 691–697.
46. Christie M.J., Williams J.T., Osborne P.B., Bellchambers C.E. // Trends Pharmacol. Sci. — 1997. — Vol. 18, № 4. — P. 134–140.
47. Cichewicz D.L., Haller V.L., Welch S.P. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 297, № 1. — P. 121–127.
48. Clausen T.R., Moller M., Woldbye D.P. // J. Neurosci. Res. — 2001. — Vol. 64, № 4. — P. 410–417.
49. Coupar I.M., Tran B.L. // Life Sci. — 2001. — Vol. 69, № 7. — P. 779–790.
50. Cox B., Ary M., Lomax P. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1976. — Vol. 4, № 3. — P. 259–262.
51. Das S., Bhargava H.N. // Pharmacology. — 1985. — Vol. 31, № 5. — P. 241–247.
52. Das S., Matwyshyn G.A., Bhargava H.N. // Neuropeptides. — 1984. — Vol. 5, № 1–3. — P. 45–48.
53. Das S., Matwyshyn G.A., Bhargava H.N. // Gen. Pharmacol. — 1986. — Vol. 17, № 2. — P. 173–178.
54. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. // Mol. Pharmacol. — 1988. — Vol. 34, № 5. — P. 605–613.
55. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. // Science. — 1992. — Vol. 258, № 5090. — P. 1946–1949.
56. Devoto P., Flore G., Pira L., Diana M., Gessa L. // Psychopharmacology (Berl). — 2002. — Vol. 160, № 2. — P. 220–224.
57. Diana M., Muntioni A.L., Pistis M., Melis M., Gessa G.L. // Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol. 11, № 3. — P. 1037–1041.
58. Diana M., Pistis M., Muntioni A., Gessa G. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 272, № 2. — P. 781–785.
59. Diaz S.L., Kemmling A.K., Rubio M.C., Balerio G.N. // Behav. Pharmacol. — 2001. — Vol. 12, № 1. — P. 75–79.
60. Done C., Silverstone P., Sharp T. // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 215, № 2–3. — P. 333–336.
61. Dravolina O.A., Medvedev I.O., Beshpalov A.Y. // Behav. Pharmacol. — 1999. — Vol. 10, № 4. — P. 359–366.
62. El-Kadi A.O., Sharif S.I. // Gen. Pharmacol. — 1995. — Vol. 26, № 7. — P. 1579–1581.
63. El-Kadi A.O., Sharif S.I. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1996. — Vol. 55, № 1. — P. 49–54.
64. Farzin D. // Eur. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 377, № 1. — P. 35–42.
65. Fiserova M., Consolo S., Krsiak M. // Psychopharmacology (Berl). — 1999. — Vol. 142, № 1. — P. 85–94.
66. Frederickson R.C., Hewes C.R., Aiken J.W. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1976. — Vol. 199, № 2. — P. 375–384.
67. Fuentealba J.A., Forray M.I., Gysling K. // J. Neurochem. — 2000. — Vol. 75, № 2. — P. 741–748.
68. Fuentes G., Laorden M.L., Milanés M.V. // Neuroendocrinology. — 2000. — Vol. 71, № 1. — P. 60–67.
69. Fukunaga Y., Inoue N., Miyamoto M., Kishioka S., Yamamoto H. // Jpn. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 78, № 4. — P. 455–461.
70. Fukunaga Y., Kishioka S. // Jpn. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 82, № 3. — P. 175–180.
71. Funada M., Hara C., Wada K. // Eur. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 430, № 2–3. — P. 277–281.
72. Funada M., Shippenberg T.S. // Behav. Pharmacol. — 1996. — Vol. 7, № 5. — P. 448–453.
73. Funada M., Suzuki T., Sugano Y., Tsubai M., Misawa M., Ueda H., Misu Y. // Life Sci. — 1994. — Vol. 54, № 8. — P. PL113–118.
74. Fundytus M.E., Coderre T.J. // Br. J. Pharmacol. — 1997. — Vol. 121, № 3. — P. 511–514.
75. Fundytus M.E., Ritchie J., Coderre T.J. // Br. J. Pharmacol. — 1997. — Vol. 120, № 6. — P. 1015–1020.
76. Gabilondo A.M., Garcia-Sevilla J.A. // J. Neurochem. — 1995. — Vol. 64, № 6. — P. 2590–2597.
77. Gabilondo A.M., Meana J.J., Barturen F., Sastre M., Garcia-Sevilla J.A. // Psychopharmacology (Berl). — 1994. — Vol. 115, № 1–2. — P. 135–140.
78. Gabriel S.M., Simpkins J.W., Millard W.J. // Brain Res. — 1985. — Vol. 346, № 1. — P. 15–21.
79. Gahn L.G., Sevarino K.A. // Neuropeptides. — 1996. — Vol. 30, № 3. — P. 207–212.
80. Gaoni Y., Mechoulam R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1964. — Vol. 86. — P. 1646–1647.
81. Garcia-Sevilla J.A., Ugedo L., Ulibarri I., Gutierrez M. // Psychopharmacology (Berl). — 1986. — Vol. 88, № 4. — P. 489–492.
82. Garcia-Sevilla J.A., Ulibarri I., Ugedo L., Gutierrez M. // Psychopharmacology (Berl). — 1987. — Vol. 92, № 3. — P. 320–323.
83. Georges F., Stinus L., Bloch B., Le Moine C. // Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol. 11, № 2. — P. 481–490.
84. Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Di Gennaro C., Zambelli U., Gardini S., Delsignore R. // J. Subst. Abuse Treat. — 2001. — Vol. 21, № 1. — P. 11–17.
85. Gonzalez P., Cabello P., Germany A., Norris B., Contreras E. // Eur. J. Pharmacol. — 1997. — Vol. 332, № 3. — P. 257–262.
86. Gonzalez S., Fernandez-Ruiz J., Spargaglione V., Parolaro D., Ramos J.A. // Drug Alcohol Depend. — 2002. — Vol. 66, № 1. — P. 77–84.
87. Gonzalez M.L., Milanés M.V., Martinez-Pinero M.G., Marin M.T., Vargas M.L. // Brain Res. — 1994. — Vol. 647, № 2. — P. 199–203.

88. Gray A.M. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 12, № 3. — P. 245–254.
89. Guitart X., Hayward M., Nisenbaum L.K., Beitner-Johnson D.B., Haycock J.W., Nestler E.J. // *J. Neurosci.* — 1990. — Vol. 10, № 8. — P. 2649–2659.
90. Gulati A., Bhargava H.N. // *Neuropharmacology.* — 1988. — Vol. 27, № 12. — P. 1231–1237.
91. Gulati A., Bhargava H.N. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 167, № 2. — P. 185–192.
92. Heikkilä A.T., Echenko O., Uusi-Onkari M., Sinkkonen S.T., Korpi E.R. // *Neuroreport.* — 2001. — Vol. 12, № 13. — P. 2981–2985.
93. Herdegen T., Leah J.D. // *Brain Res. Rev.* — 1998. — Vol. 28, № 3. — P. 370–490.
94. Hine B., Friedman E., Torrelío M., Gershon S. // *Science.* — 1975. — Vol. 187, № 4175. — P. 443–445.
95. Holmes P.V., de Bartolomeis A., Koprivica V., Crawley J.N. // *Synapse.* — 1995. — Vol. 19, № 3. — P. 197–205.
96. Houshyar H., Cooper Z.D., Woods J.H. // *J. Neuroendocrinol.* — 2001. — Vol. 13, № 10. — P. 862–874.
97. Houshyar H., Galigniana M.D., Pratt W.B., Woods J.H. // *J. Neuroendocrinol.* — 2001. — Vol. 13, № 10. — P. 875–886.
98. Howlett A.C., Mukhopadhyay S., Shim J.-Y., Welsh W.J. // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 65, № 6–7. — P. 617–625.
99. Huang E.Y., Li J.Y., Wong C.H., Tan P.P., Chen J.C. // *Peptides.* — 2002. — Vol. 23, № 3. — P. 489–496.
100. Hynes M.D., Gianutsos G., Lal H. // *Psychopharmacology (Berl.)* — 1976. — Vol. 49, № 2. — P. 191–195.
101. Iredale P.A., Alvaro J.D., Lee Y., Terwilliger R., Chen Y.L., Duman R.S. // *J. Neurochem.* — 2000. — Vol. 74, № 1. — P. 199–208.
102. Jang C.G., Rockhold R.W., Ho I.K. // *Brain Res. Bull.* — 2000. — Vol. 52, № 3. — P. 217–221.
103. Javelle N., Renaud B., Lambas-Senas L. // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 68, № 2. — P. 683–690.
104. Johnston P.A., Chahl L.A. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 343, № 3. — P. 283–288.
105. Jolas T., Nestler E.J., Aghajanian G.K. // *Neuroscience.* — 2000. — Vol. 95, № 2. — P. 433–443.
106. Jones K.L., Zhu H., Jenab S., Du T., Inturrisi C.E., Barr G.A. // *Neuropsychopharmacology.* — 2002. — Vol. 26, № 3. — P. 301–310.
107. Katsura M., Hara A., Higo A., Tarumi C., Hibino Y., Ohkuma S. // *J. Neurochem.* — 1998. — Vol. 71, № 6. — P. 2638–2641.
108. Kemmling A.K., Rubio M.C., Balerio G.N. // *Behav. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 13, № 1. — P. 87–92.
109. Khalili M., Semnani S., Fathollahi Y. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 412, № 3. — P. 239–245.
110. Kienbaum P., Thurauf N., Michel M.C., Scherbaum N., Gaspar M., Peters J. // *Anesthesiology.* — 1998. — Vol. 88, № 5. — P. 1154–1161.
111. Kishioka S., Nishida S., Fukunaga Y., Yamamoto H. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 66, № 2. — P. 257–263.
112. Kosten T.A., DeCaprio J.L., Rosen M.I. // *Neuropsychopharmacology.* — 1995. — Vol. 13, № 4. — P. 323–333.
113. Kotlinska J., Suder P., Legowska A., Rolka K., Silberring J. // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 66, № 8. — P. PL119–123.
114. Kovacs G.L., Acsai L., Tihanyi A., Telegdy G. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 93, № 3–4. — P. 149–158.
115. Kreeger J.S., Yukhananov R.Yu., Larson A.A. // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 663, № 1. — P. 101–106.
116. Kruszewska A. // *Drug Alcohol Depend.* — 1988. — Vol. 21, № 1. — P. 37–41.
117. Langerman L., Abu-Nasra T., Finger J., Tverskoy M., Kook A.I., Mizrukhnin A. // *J. Clin. Anesth.* — 2001. — Vol. 13, № 6. — P. 452–454.
118. Laorden M.L., Castells M.T., Milanes M.V. // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 136, № 1. — P. 67–75.
119. Laorden M.L., Nunez C., Almela P., Milanes M.V. // *J. Neurochem.* — 2002. — Vol. 83, № 1. — P. 132–140.
120. Li X., Clark J.D. // *Anesth. Analg.* — 2002. — Vol. 95, № 4. — P. 979–984.
121. Lichtman A.H., Sheikh S.M., Loh H.H., Martin B.R. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — Vol. 298, № 3. — P. 1007–1014.
122. Liu Q., Guan X.M., Martin W.J., McDonald T.P., Clements M.K., Jiang Q., Zeng Z., Jacobson M., Williams D.L. Jr., Yu H., Bomford D., Figueroa D., Mallee J., Wang R., Evans J., Gould R., Austin C.P. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, № 40. — P. 36961–36969.
123. Lu L., Liu D., Ceng X., Ma L. // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12, № 12. — P. 4398–4404.
124. Macedo T.R., Relvas J., Fontes Ribeiro C.A., Pacheco F., Morgadinho M.T., Pinto C.M., Gomes P.C., Ventura M., Henriques V., Nunes S.V., Ruis G.R., Ramalheira C., Boto I., Vale L.L. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 914. — P. 303–310.
125. Malin D.H., Lake J.R., Moon W.D., Moy D., Montellano A.L., Moy E., Campbell T.D., Bell M.V., Bryant D., Harrison L.M., Grandy D.K. // *Psychopharmacology (Berl.)* — 2000. — Vol. 151, № 4. — P. 344–350.
126. Martin B.R., Mechoulam R., Razdan R.K. // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 65, № 6–7. — P. 573–595.
127. Martinez P.J., Laorden M.L., Cerezo M., Martinez-Pinero M.G., Milanes M.V. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 430, № 1. — P. 59–68.
128. Mas-Nieto M., Pommier B., Tzavara E.T., Caneparo A., Da Nascimento S., Le Fur G., Roques B.P., Noble F. // *Br. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 132, № 8. — P. 1809–1816.
129. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I. // *Nature.* — 1990. — Vol. 346, № 6284. — P. 561–564.
130. Mazurkiewicz-Kwilecki I., Henwood R.W. // *Agents Actions.* — 1976. — Vol. 6, № 4. — P. 402–408.
131. McDonald T., Hoffman W.E., Berkowitz R., Cunningham F., Cooke B. // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 1999. — Vol. 11, № 3. — P. 195–199.
132. McNally G.P., Akil H. // *Neuroscience.* — 2002. — Vol. 112, № 3. — P. 605–617.
133. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R. et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 50, № 1. — P. 83–90.
134. Mihaly E., Legradi G., Fekete C., Lechan R.M. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 919, № 2. — P. 185–197.
135. Milanes M.V., Marin M.T., Laorden M.L. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 79, № 10. — P. 885–891.
136. Mohanakumar K.P., Sood P.P. // *Brain Res. Bull.* — 1983. — Vol. 10, № 5. — P. 589–596.
137. Mohanakumar K.P., Sood P.P. // *Neurochem. Res.* — 1986. — Vol. 11, № 4. — P. 505–520.
138. Moises H.C., Smith C.B. // *Neuropeptides.* — 1984. — Vol. 5, № 1. — P. 29–32.
139. Moises H.C., Smith C.B. // *Brain Res.* — 1987. — Vol. 400, № 1. — P. 110–126.
140. Moises H.C., Smith C.B., Spengler R.N., Hollingsworth P.J. // *NIDA Res. Monogr.* — 1986. — Vol. 75. — P. 579–582.
141. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. // *Nature.* — 1993. — Vol. 365, № 6441. — P. 61–64.
142. Nakai T., Hayashi M., Ichihara K., Wakabayashi H., Hoshi K. // *Pharmacol. Res.* — 2002. — Vol. 45, № 5. — P. 407–412.
143. Navarro M., Carrera M.R., Fratta W., Valverde O., Cossu G., Fattore L., Chown J.A., Gomez R., del Arco I., Villanua M.A., Maldonado R., Koob G.F., de Fonseca F.R. // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21, № 14. — P. 5344–5350.
144. Navarro M., Chown J., Rocio A. Carrera M., del Arco I., Villanua M.A., Martin Y., Roberts A.J., Koob G.F., de Fonseca F.R. // *Neuroreport.* — 1998. — Vol. 9, № 15. — P. 3397–3402.
145. Nillni E.A., Lee A., Legradi G., Lechan R.M. // *J. Neurochem.* — 2002. — Vol. 80, № 5. — P. 874–884.
146. Oishi R., Nishibori M., Itoh Y., Saeki K., Fukuda T., Araki Y. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 337, № 1. — P. 58–63.
147. Ozawa T., Nakagawa T., Shige K., Minami M., Satoh M. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 905, № 1–2. — P. 254–258.
148. Parolaro D. // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 65, № 6–7. — P. 637–644.
149. Pertwee R.G. // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 65, № 6–7. — P. 597–605.
150. Pinelli A., Trivulzio S., Spezia R. // *Drug Alcohol Depend.* — 1998. — Vol. 50, № 1. — P. 81–88.
151. Pommier B., Beslot F., Simon A., Pophillat M., Matsui T., Dauge V., Roques B.P., Noble F. // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, № 5. — P. 2005–2011.
152. Popik P., Mameczarz J., Fraczek M., Widla M., Hesselink M., Danysz W. // *Neuropharmacology.* — 1998. — Vol. 37, № 8. — P. 1033–1042.
153. Quock R.M., Burkey T.H., Varga E., Hosohata Y., Hosohata K., Cowell S.M., Slate C.A., Ehlert F.J., Roeske W.R., Yamamura H.I. // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51, № 3. — P. 503–532.
154. Rada P., Pothos E., Mark G.P., Hoebe B.G. // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 561, № 2. — P. 354–356.
155. Rasmussen K. // *Neuropsychopharmacology.* — 1995. — Vol. 13, № 4. — P. 295–300.
156. Rasmussen K., Fuller R.W., Stockton M.E., Perry K.W., Swinford R.M., Ornstein P.L. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 197, № 1. — P. 9–16.

157. Rasmussen K., Kendrick W.T., Kogan J.H., Aghajanian G.K. // Neuropsychopharmacology. — 1996. — Vol. 15, № 5. — P. 497–505.
158. Reddy P.L., Veeranna, Thorat S.N., Bhargava H.N. // Brain Res. — 1993. — Vol. 607, № 1–2. — P. 293–300.
159. Redei E., Rittenhouse P.A., Revskoy S., McGivern R.F., Aird F. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 840. — P. 456–469.
160. Rezaayat M., Azizi N., Zarrindast M.R. // Pharmacol. Toxicol. — 1997. — Vol. 81, № 3. — P. 124–129.
161. Rice O.V., Gordon N., Gifford A.N. // Brain Res. — 2002. — Vol. 945, № 1. — P. 135–138.
162. Rodriguez-Arias M., Pinazo J., Minarro J., Stinus L. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1999. — Vol. 64, № 1. — P. 123–130.
163. Ronnback L., Hansson E., Cupello A., Rapallino M.V., Zeuchner J., Rosengren L. // Neurochem. Res. — 1986. — Vol. 11, № 2. — P. 317–326.
164. Rossetti Z.L., Longu G., Mercurio G., Gessa G.L. // Brain Res. — 1993. — Vol. 609, № 1–2. — P. 316–320.
165. Rubino T., Massi P., Vigano D., Fuzio D., Parolaro D. // Life Sci. — 2000. — Vol. 66, № 22. — P. 2213–2219.
166. Rubino T., Tizzoni L., Vigano D., Massi P., Parolaro D. // Neuroreport. — 1997. — Vol. 8, № 15. — P. 3219–3223.
167. Rubio G., Alguacil L.F., Alamo C., Lopez-Munoz F., Pascual J., Lopez-Trabada J.R. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1997. — Vol. 19, № 3. — P. 189–192.
168. Ruiz F., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P., Maldonado R. // Br. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 119, № 1. — P. 174–182.
169. Samini M., Fakhrian R., Mohagheghi M., Dehpour A.R. // Hum. Psychopharmacol. — 2000. — Vol. 15, № 2. — P. 95–101.
170. Samyay Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. // Pharmacol. Rev. — 2001. — Vol. 53, № 2. — P. 209–243.
171. Sastre-Coll A., Esteban S., Garcia-Sevilla J.A. // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. — 2002. — Vol. 365, № 3. — P. 210–219.
172. Sepulveda M.J., Hernandez L., Rada P., Tucci S., Contreras E. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1998. — Vol. 60, № 1. — P. 255–262.
173. Silverstone P.H., Done C., Sharp T. // Psychopharmacology (Berl). — 1992. — Vol. 109, № 1–2. — P. 235–238.
174. Silverstone P.H., Done C., Sharp T. // Neuroreport. — 1993. — Vol. 4, № 8. — P. 1043–1045.
175. Sukhotina I.A., Bespalov A.Y. // Psychopharmacology (Berl). — 2000. — Vol. 149, № 4. — P. 345–350.
176. Tao R., Ma Z., Auerbach S.B. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol. 286, № 1. — P. 481–488.
177. Ticku M.K., Huffman R.D. // Eur. J. Pharmacol. — 1980. — Vol. 68, № 2. — P. 97–106.
178. Tidey J.W., Miczek K.A. // Psychopharmacology (Berl). — 1992. — Vol. 108, № 1–2. — P. 177–184.
179. Tokuyama S., Takahashi M., Yamamoto T. // Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. — 2000. — Vol. 20, № 4. — P. 141–147.
180. Tokuyama S., Zhu H., Oh S., Ho I.K., Yamamoto T. // Neurochem. Int. — 2001. — Vol. 39, № 2. — P. 103–109.
181. Trang T., Sutak M., Quirion R., Jhamandas K. // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 136, № 1. — P. 37–48.
182. Tseng L.F., Brase D.A., Loh H.H. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1976. — Vol. 15, № 3. — P. 435–446.
183. Ulibarri I., Garcia-Sevilla J.A., Ugedo L. // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. — 1987. — Vol. 336, № 5. — P. 530–537.
184. Valverde O., Noble F., Beslot F., Dauge V., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P. // Eur. J. Neurosci. — 2001. — Vol. 13, № 9. — P. 1816–1824.
185. Van Bockstaele E.J., Menko A.S., Drolet G. // Mol. Neurobiol. — 2001. — Vol. 23, № 2–3. — P. 155–171.
186. Vandergriff J., Rasmussen K. // Neuropharmacology. — 1999. — Vol. 38, № 2. — P. 217–222.
187. Vigano D., Grazia Cascio M., Rubino T., Fezza F., Vaccani A., Di Marzo V., Parolaro D. // Neuropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 28, № 6. — P. 1160–1167.
188. Walters C.L., Blendy J.A. // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21, № 23. — P. 9438–9444.
189. Watanabe T., Nakagawa T., Yamamoto R., Maeda A., Minami M., Satoh M. // Jpn. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 88, № 4. — P. 399–406.
190. Welsh C.J., Suman M., Cohen A., Broyles L., Bennett M., Weintraub E. // Am. J. Addict. — 2002. — Vol. 11, № 2. — P. 135–140.
191. Wiley J.L., Martin B.R. // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 471, № 3. — P. 185–193.
192. Williams J.T., Christie M.J., Manzoni O. // Phys. Rev. — 2001. — Vol. 81, № 1. — P. 299–343.
193. Woldbye D.P., Klemp K., Madsen T.M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol. 284, № 2. — P. 633–636.
194. Yamaguchi T., Hagiwara Y., Tanaka H., Sugiura T., Waku K., Shoyama Y., Watanabe S., Yamamoto T. // Brain Res. — 2001. — Vol. 909, № 1–2. — P. 121–126.
195. Zachariou V., Thome J., Parikh K., Picciotto M.R. // Neuropsychopharmacology. — 2000. — Vol. 23, № 2. — P. 127–137.
196. Zarrindast M.R., Habibi M., Borzabadi S., Fazli-Tabaei S., Hossein Yahyavi S., Rostamin P. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 451, № 3. — P. 287–293.
197. Zarrindast M.R., Mousa-Ahmadi E. // Eur. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 381, № 2–3. — P. 129–133.
198. Zarrindast M.R., Torkaman-Boutorabi A. // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 473, № 1. — P. 19–25.
199. Zhang L.C., Buccafusco J.J. // Brain Res. — 1998. — Vol. 803, № 1–2. — P. 114–121.
200. Zhang L.C., Buccafusco J.J. // Neuropharmacology. — 2000. — Vol. 39, № 10. — P. 1720–1731.
201. Zhang T., Feng Y., Rockhold R.W., Ho I.K. // Life Sci. — 1994. — Vol. 55, № 2. — P. PL25–31.
202. Zhou H., Ge X., Wang L.Z., Ma L., Pei G. // Neuroreport. — 1999. — Vol. 10, № 10. — P. 2007–2010.
203. Zhou Q., Karlsson K., Liu Z., Johansson P., Le Greves M., Kiuru A., Nyberg F. // Neuropharmacology. — 2001. — Vol. 41, № 2. — P. 246–253.
204. Zhu H., Ho I.K. // Eur. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 352, № 2–3. — P. 151–156.

INVOLVEMENT OF NEUROTRANSMITTER SYSTEMS IN OPIATE WITHDRAWAL INDUCTION

GOLOVKO A.I.	Dr.med.sci., professor, Regional medicinal therapy and diagnostics center "Behterev", Saint Petersburg
TIKHOMIROV S.M.	Saint Petersburg State Institution of Health "City Narcological Hospital", Saint Petersburg
GOLOVKO S.I.	cand.med.sci., senior researcher of Regional medicinal therapy and diagnostics center "Behterev", Saint Petersburg
LEONTIEVA L.V.	West Virginia University, U.S.A.
KONOPLIN D.A.	Regional medicinal therapy and diagnostics center "Behterev", Saint Petersburg
ROMANENKO O.I.	Regional medicinal therapy and diagnostics center "Behterev", Saint Petersburg

The opiate withdrawal syndrome may be induced by the acute abrupt of opiates/opioids use (spontaneous withdrawal) or by the opioid receptor antagonists treatment ("precipitated" withdrawal). The mechanism involved in initiation of opiate withdrawal syndrome seems to be the deficit in opioidergic neurotransmission. Simultaneous counteradaptive processes in catecholaminergic, glutamatergic, GABA-ergic, cholinergic and others neurotransmitter systems also take place. The activation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis is similar to that seen during acute stress. The neurochemical and structural aspects of opiate withdrawal syndrome pathogenesis are discussed.