

Участие поясной извилины мозга в формировании зависимости от морфина¹

СУДАКОВ С.К.

д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, рук. лаборатории патофизиологии ННЦ наркологии, рук. группы экспериментальной наркологии ЦПАЛ НИИ морфологии человека РАМН, Москва

РУСАКОВА И.В.

к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии ННЦ наркологии, Москва

ТРИГУБ М.М.

аспирант лаборатории патофизиологии ННЦ наркологии, Москва

ШАХМАТОВ В.Ю.

с.н.с. Челябинского Государственного Института Лазерной Хирургии, Челябинск

КОЗЕЛЬ А.И.

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор Челябинского Государственного Института Лазерной Хирургии, Челябинск

СМИТ ДЖ.Э.

доктор медицины, профессор, зав. каф. физиологии и фармакологии Медицинского факультета Университета Вэйк Форест, Винстон-Салем, Северная Каролина, США

Проведено экспериментальное исследование влияния двусторонней деструкции передних отделов поясной извилины мозга крыс путем воздействия лазерного излучения на выраженность анальгетического эффекта морфина, формирования толерантности к нему и физической зависимости. Эксперименты показали, что двусторонняя лазерная деструкция передних отделов поясной извилины (ППИ) не приводит к заметным изменениям в болевой чувствительности животных и чувствительности крыс к анальгетическому действию морфина, а также к изменению скорости формирования толерантности к нему. Разрушение поясной извилины приводило в формированию более выраженного поведения внутривенного самовведения морфина крысами, а также вызывало существенное ослабление абстинентного синдрома у морфинзависимых животных. Экспериментальные данные приводят к выводу о том, что ППИ оказывает тормозное влияние на формирование влечения к морфину на ранних стадиях формирования зависимости, осуществляя, по-видимому, определенный контроль над чувствительностью к малым дозам наркотика, и может играть важную роль в формировании физической зависимости от морфина вследствие образования новых связей и стойких памятных следов об эмоциональном состоянии, имевшем место при введении морфина.

Введение

Нейрофизиологические процессы, происходящие в ЦНС при однократном или длительном употреблении опиатов, исследованы недостаточно. Описаны изменения, происходящие в двух функционально-структурных системах. В первую систему входят парагигантоклеточное ядро, ядро солитарного тракта и голубоватое пятно [24]. Вторая — мезокортиколимбическая дофаминовая система, которую составляют нейроны вентральной покрышки и многие отделы мозга, где располагаются терминалы этих нейронов, включая прилежащее ядро и поясную извилину [19, 45].

ППИ относятся к лимбическим структурам и принимают участие в эмоциональном поведении. Показано, что у пациентов, которым была произведена операция по разрушению поясной извилины, отмечались эмоциональные нарушения и расстройства внимания [7], дефицит социального общения, распознавания голосового и мимического выражения чувств [22]. Цингулотомия у крыс вызывала подавление уровня тревожности [40]. Эксперименты на крысах показали, что поясная извилина играет важную роль в механизмах обучения и памяти. Разрушение ППИ вызывало в основном нарушение оперативной пространственной памяти [9, 35]. По-видимому, ППИ опосредует такие важные для запоминания новой информации процессы, как определение пространственной локализации объекта [13], ассоциативное внимание [42], дискриминацию стимулов [3, 5], фиксацию и удержание внимания [6], оценку будущего результата [20] и усилие, необходимое для его достижения [49]. Отмечена важная роль ППИ в механизмах биологических мотиваций: голод, жажда, страх, желание доминиро-

вать в группе, потребность в сне [39]. Разрушение поясной извилины приводило к подавлению полового поведения самцов крыс [2], причем введение стимуляторов выделения дофамина восстанавливало это нарушение [1].

Данные томографии мозга людей, употребляющих героин, свидетельствуют о снижении метаболизма нейронов, располагающихся в ППИ, в то же время наблюдается увеличение их активности при остром введении опиатов [10]. Показано, что цингулотомия у больных опийной наркоманией приводит к подавлению потребления наркотиков [26, 41, 46]. Можно предположить, что снижение уровня патологического влечения к наркотикам после цингулотомии обусловлено подавлением активизации памятных следов, связанных с употреблением наркотиков, а также уменьшением эмоциональной реакции на стимулы, ассоциируемые с наркотиками.

Известно, что формирование зависимости начинается с однократного применения наркотика. Хроническое употребление опиатов приводит к формированию ряда феноменов, важнейшими из которых являются патологическое влечение, толерантность и физическая зависимость, вызываемые глубокой перестройкой под действием наркотика функционирования внутринейронных процессов. При этом происходит ослабление действия опиатов, а прекращение приема наркотика вызывает возникновение синдрома отмены, тем более выраженное, чем выше степень формирования физической зависимости. Нейрохимические процессы, происходящие в нейронах мозга при хроническом употреблении опиатов, достаточно хорошо исследованы на всех этапах начиная с изменения функциональных особенностей опиатных рецепторов и заканчивая перестройкой экспрессии генов [33].

Мы не обнаружили в научной литературе однозначных данных о роли ППИ в реализации острых и хронических

¹ Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №04-04-48590) и Американского фонда гражданских исследований и развития (грант № RB1-2512-MO-03)

эффектов опиатов, составляющих патогенез развития зависимости. Исходя из этого, задачей настоящей работы было изучение влияния двусторонней деструкции ППИ мозга крыс путем воздействия лазерного излучения на выраженность анальгетического эффекта морфина, формирования поведения внутривенного самовведения морфина крысами, толерантности к нему и физической зависимости.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 80 крысах линии Wistar, самцах, массой тела в начале экспериментов 180–200 г. Крыс содержали в клетках по 8–10 животных в условиях искусственного освещения (12 ч в сутки), постоянного доступа к стандартному комбинированному корму и воде.

На первом этапе экспериментов всем крысам производилось скальпирование черепа и через высверленное отверстие стереотаксически погружался жесткий оптический стекловолоконный световод диаметром 20 мкм в область ППИ по координатам атласа [34] (А — 1,0; L — 0,5; Н — 2,5), сначала с одной, а затем с другой стороны. Световод соединяли с диодным лазером ALTO.

Половине крыс (опытная группа) осуществляли лазерную деструкцию ППИ, пропуская через световод лазерное излучение, мощностью 0,3 Вт в течение 10 с. Другая половина крыс лазерному воздействию не подвергалась (ложнооперированные животные).

Спустя 3 дня после проведения операции у 20 опытных и 20 ложнооперированных животных вызывали формирование физической зависимости от морфина. Им вводили морфин гидрохлорид в течение 8 дней в дозах, возраставших от 10 до 60 мг/кг, 2 раза в день с интервалом 12 ч. Другим 20 опытным и 20 ложнооперированным крысам вместо морфина вводили дважды в день равный объем изотонического раствора хлорида натрия. За 30 мин перед первой и последней инъекциями морфина или изотонического раствора хлорида натрия у крыс измеряли латентный период отдергивания хвоста из горячей (56 °C) воды. Половина опытных и половина контрольных крыс подверглись исследованию формирования физической зависимости от морфина. Для этого через 6 ч после последней инъекции, 20 морфинзависимым (10 с разрушенной ППИ и 10 ложнооперированным) и 20 контрольным животным (10 с разрушенной ППИ и 10 ложнооперированным) производили «провокацию» абстинентного синдрома инъекцией антагониста опиоидных рецепторов, налоксона в дозе 1 мг/кг. Через 10 мин после этого крыс индивидуально помещали в автоматизированную установку «открытое поле» на 3 мин для регистрации появления специфических абстинентных реакций: отряхивания, нарушения дыхания, птоза, корчей, скрежета зубами и диареи. Подсчитывали суммарный показатель абстиненции (сумму имеющихся признаков) и частоту встречаемости признаков индивидуально у каждой крысы.

У остальных 40 животных проводили изучение формирования реакции внутривенного самовведения морфина. Для этого еще на 4-й день введения возрастающих доз морфина (или изотонического раствора хлорида натрия) крысам под кетаминным наркозом (100 мг/кг) были имплантированы двухкомпонентные синтетические катетеры через отверстие в яремной вене. Внутривенная часть представляла собой силиконовую трубочку (Dow Corning Corp., США) наружным диаметром 1,2 мм и длиной

25 мм. Кончик катетера находился в области верхней полой вены. Остальная часть катетера была сделана из виниловой трубки (Dural Plastic and Engineering, Австралия), наружным диаметром 1,0 мм и длиной 55 мм, с одной стороны специальным переходником (Small Parts Inc., США) соединенной с внутривенным участком, а другой — закрепленной на наружной стороне кожи шеи животного со стороны спины.

После восстановительного периода (7 сут.), в течение которого крысы находились в индивидуальных боксах со свободным доступом к пище и воде и получали ежедневно 35–60 мг/кг морфина, крыс помещали на 50 мин в экспериментальные камеры (Lafayette Instruments Inc., США). Свободный конец вживленного катетера соединяли через жидкостной крутящийся контакт с точным насосом (Harvard Apparatus, США). В результате нажатия крысой на рычаг, находящийся в камере, компьютерная программа активировала насос и через катетер в верхнюю полую вену крысы поступал 1 мг морфина, растворенного в 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. При этом сразу после инъекции наступал латентный период на 17 с, в течение которого нажатия на рычаг не приводили к новым инъекциям. Латентный период сопровождался выключением света в экспериментальной камере. В течение первых 3–5 дней крысы получали инъекцию морфина после одного нажатия на педаль. В последующие 2 дня — после трех нажатий. В следующие 3 дня корм поступал в кормушку после пяти нажатий. Таким образом, обучение животных заканчивалось примерно через 10 дней, когда у всех крыс было сформировано стойкое поведение внутривенного самовведения морфина. Таким образом, по окончании обучения на 10-, 11- и 12-й день, в результате пятикратного нажатия педали в экспериментальной камере, крысы получали по 0,5; 1,0 или 1,5 мг морфина соответственно.

Различия считали достоверными при $P < 0,05$, вычисляя t -критерий для непарных случаев.

Морфологический контроль области разрушения осуществляли на серийных срезах, толщиной 100 мкм.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологическое исследование, произведенное через 1 мес. после операции, показал, что при использовании описанных в разделе «Методы» параметров лазерного излучения, в области ППИ образуется округлый соединительнотканый рубец диаметром около 1,0 мм (рис. 1).

Двусторонняя лазерная деструкция ППИ не привела к заметным изменениям в болевой чувствительности животных и чувствительности их к анальгетическому действию морфина (рис. 2).

У крыс, которым хронически вводили морфин, наблюдалось понижение чувствительности к его анальгетическому действию, поэтому у них определяли латентный период отдергивания хвоста после введения морфина в дозе 60 мг/кг. Разрушение ППИ не вызвало значимых изменений в формировании толерантности к анальгетическому действию морфина (рис. 2).

Хроническое введение морфина в нарастающих дозах в течение 8 дней привело к формированию физической зависимости, что выражалось в наличии у крыс абстинентного синдрома. Абстинентный синдром проявлялся резким снижением горизонтальной двигательной активности в «открытом поле» (рис. 3) и наличием у крыс таких симптомов, как «отряхивание мокрой собаки», встряхивание

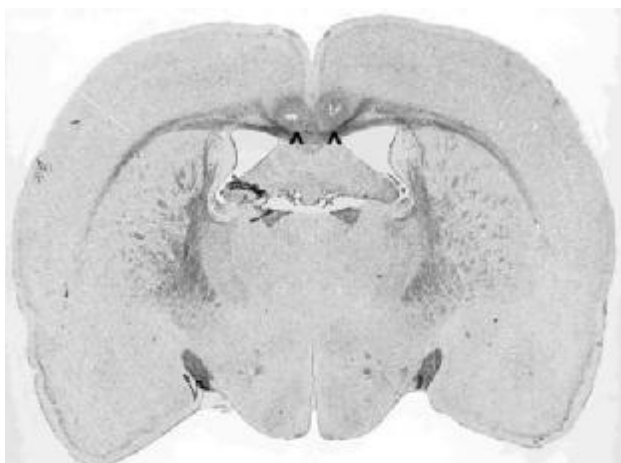


Рис. 1. Фронтальный срез мозга крысы на уровне Bregma. Стрелками обозначены области лазерной деструкции

лапами и головой, нарушение дыхания, птоз, скрежет зубами, пилоэрекция, нарушение позы, корчи, ринорея и диарея. У контрольных животных, получавших вместо морфина изотонический раствор хлорида натрия, в «открытом поле» после инъекции налоксона изредка наблюдались лишь встряхивания лапами и головой, диспноэ и птоз (рис. 4).

Двустороннее разрушение ППИ привело к существенному ослаблению абстинентного синдрома у морфинзависимых животных. Крысы, подвергнутые операции, демонстрировали достоверно более выраженную

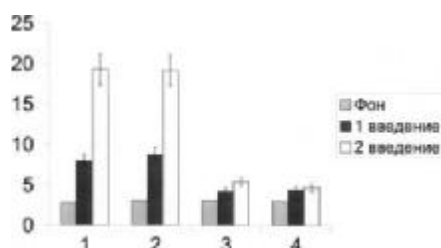


Рис. 2. Латентные периоды (с) отдергивания хвоста из горячей воды у экспериментальных животных в фоне, через 30 мин после первого и последнего введения морфина или изотонического раствора хлорида натрия: на оси абсцисс цифрами обозначены группы животных: 1 — ложнопериоперированные крысы, которым в течение 8 дней вводили морфин; 2 — оперированные крысы, которым в течение 8 дней вводили морфин; 3 — ложнопериоперированные крысы, которым в течение 8 дней вводили изотонический раствор хлорида натрия; 4 — оперированные крысы, которым в течение 8 дней вводили изотонический раствор хлорида натрия

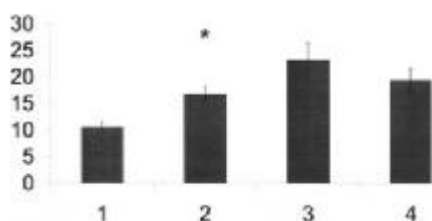


Рис. 3. Горизонтальная двигательная активность экспериментальных животных (в условных единицах): на оси абсцисс цифрами обозначены группы животных, как на рис. 2. *— $P < 0,05$ по сравнению с ложнопериоперированными животными



Рис. 4. Структура абстинентного синдрома у экспериментальных животных: на лучах диаграммы отложено среднее количество наблюдаемых признаков синдрома отмены: 1 — отряхивания «мокрой собаки»; 2 — встряхивания лапами; 3 — встряхивания головой; 4 — диспноэ; 5 — птоз; 6 — скрежет зубами; 7 — диарея; 8 — пилоэрекция; 9 — нарушение позы; 10 — корчи; 11 — ринорея

двигательную активность, достоверно меньше встряхиваний лапами и нарушения дыхания. Остальные признаки (за исключением нарушения позы и диареи) также были меньше, чем у ложнопериоперированных животных (рис. 4). Суммарный показатель абстиненции, представляющий сумму наблюдаемых признаков, у оперированных животных был достоверно меньше, чем у ложнопериоперированных (рис. 5).

Обучение самовведению морфина заканчивалось примерно на 10-й день. К этому времени в группе ложнопериоперированных крыс, «интактные» животные вводили в среднем 1,4 0,3 г/кг морфина, а морфинзависимые крысы — 14,22 3,4 мг/кг. Разрушение ППИ приводило к увеличению количества самовводимого морфина как в группе «интактных» (2,3 0,45 мг/кг), так и морфинзависимых крыс (24,9 5,1 мг/кг). Уменьшение вдвое содержания морфина в одной инфузии приводило к увеличению количества нажатий на рычаг, однако при этом морфинзависимые животные получали за сеанс меньшее количество морфина, а «интактные» крысы — существенно большее (рис. 6, 7). Увеличение содержания морфина для «интактных» крыс до 0,2 мг/кг, а для морфинзависимых — до 2 мг/кг приводило к уменьшению количества нажатий крысами на рычаг. При этом как в группе «интактных»,

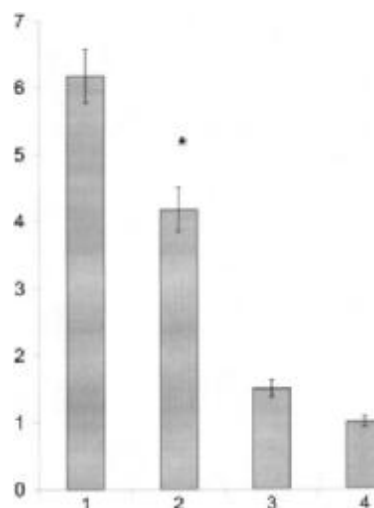


Рис. 5. Суммарный показатель абстиненции в баллах: на оси абсцисс цифрами обозначены группы животных, как на рис. 2. *— $P < 0,05$ по сравнению с ложнопериоперированными животными

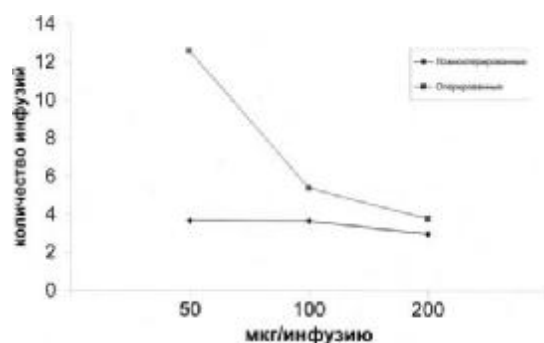


Рис. 6. Самовведение морфина «интактными» крысами: на оси ординат — количество инфузий морфина, введенных крысами за сеанс. На оси абсцисс — количество морфина в одной инфузии (мкг)

так и в группе морфинзависимых животных происходило увеличение полученной за сеанс дозы морфина (рис. 8, 9).

Экспериментальные данные и наблюдения над больными людьми свидетельствуют об участии ППИ в механизмах боли и обезбоживания. Описан опиоидэргический таламокортикальный путь восприятия боли [48]. Отмечено, что в ППИ наблюдается наибольшая в ЦНС концентрация опиоидных рецепторов [18]. Многие авторы описывают активацию ППИ при острой и хронической боли [23, 30, 32, 36]. Причем, чем сильнее боль, тем больше активация. Наличие болевых ощущений приводило к нейрохимическим изменениям в ППИ: уменьшению опиоидэргической активности [25], снижению концентрации серотонинового транспортера [52], увеличению выделения холецистокинина [15]. Операция цингулотомии применяется у пациентов с хронической болью различной этиологии [4], несмотря на то, что результаты экспериментов с разрушением ППИ у животных неоднозначны. Так, Donahue с соавторами [11] обнаружили, что разрушение ППИ подавляет воспалительную, но не нейропатическую боль. Большинство авторов считает, что разрушение ППИ приводит не к подавлению собственно болевых ощущений, а к угнетению аверсивного эмоционального компонента боли [24, 29]. Прямым доказательством этого служат работы Gao с соавторами [17] и LaGraize с соавторами [28], показавшими, что разрушение ППИ не оказывает влияния на поведение крыс при введении им формалина в лапу, но существенно подавляет условное избегание места нанесения болевого стимула. По-видимому, эти факты объясняют то, что нами не было выявлено измене-

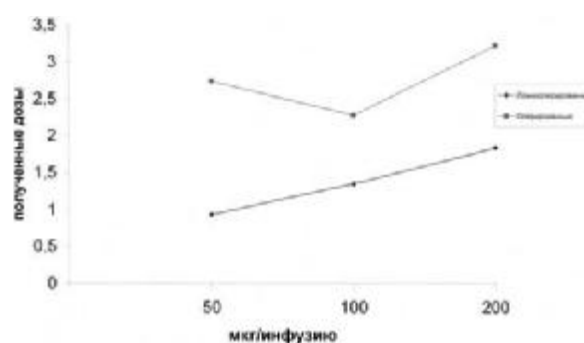


Рис. 8. Самовведение морфина «интактными» крысами: на оси ординат — доза морфина, введенная крысами за сеанс (мг/кг). На оси абсцисс — количество морфина в одной инфузии (мкг)

ний болевой чувствительности после двустороннего разрушения ППИ.

Огромное количество опиоидных рецепторов в ППИ обуславливает важность этой структуры в реализации эффектов опиатов. Тем не менее, работ, посвященных роли ППИ в действии опиатов, немного. Отмечено, что введение морфина усиливает метаболизм дофамина в ППИ [27] и при этом угнетает импульсную активность нейронов этой области [31]. Мю-агонист — гидроморфон [37] и героин [51] увеличивают поглощение кислорода в ППИ. Пассивное введение или самовведение морфина снижает у крыс плотность м-холинорецепторов в ППИ [44]. Морфин увеличивал экспрессию в ППИ гена, кодирующего один из белков ядерного орфанового рецептора NGFI-B [50] и гена c-fos [14, 16], активировал протеинкиназу p42/44 [12]. Литературных данных об изменении острых эффектов морфина при разрушении ППИ мы не обнаружили. В наших экспериментах анальгезия в ответ на острое введение морфина не зависела от функционирования ППИ, что дает нам основание утверждать, что ППИ не является «ключевой» областью для реализации этого эффекта. Мы также не обнаружили и влияния разрушения ППИ на формирование толерантности к анальгетическому действию морфина. Однако отмечено, что повторяющиеся инъекции морфина вызывают сниженный эффект в плане активации в ППИ протеинкиназы p42/44 [12] и экспрессии c-fos [16], что может косвенно свидетельствовать о несущественности этих процессов в механизмах формирования толерантности к анальгетическому действию морфина.

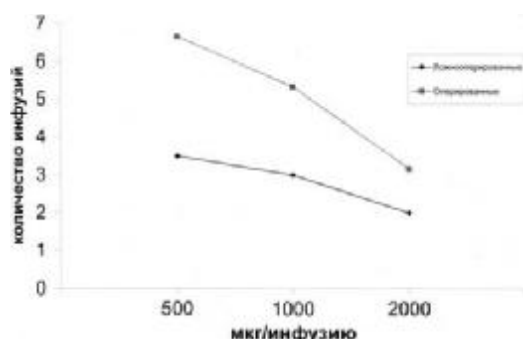


Рис. 7. Самовведение морфина морфин-зависимыми крысами: на оси ординат — количество инфузий морфина, введенных крысами за сеанс. На оси абсцисс — количество морфина в одной инфузии (мкг)

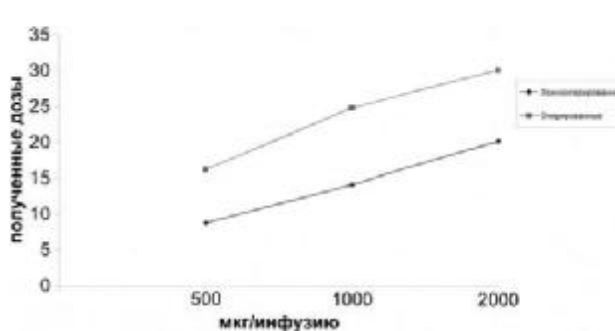


Рис. 9. Самовведение морфина морфин-зависимыми крысами: на оси ординат — доза морфина, введенная крысами за сеанс (мг/кг). На оси абсцисс — количество морфина в одной инфузии (мкг)

Наши эксперименты показали, что разрушение ППИ приводит к формированию более выраженного самовведения морфина. Особенно усилено самовведение малых доз морфина. Полученные данные могут свидетельствовать об усилении патологического влечения к потреблению морфина у цингулотомированных крыс. Иными словами, ППИ может играть роль отдела мозга, контролирующего патологическое влечение. Возможно также, что ППИ осуществляет оценку положительно-подкрепляющего действия морфина. Ранее было описано подавление поведения предпочтения места, выработанного на морфин, у животных с разрушением ППИ [46]. Однако Tzschentke, Schmidt [47] обнаружили, что поведение предпочтения места, выработанного на морфин, подавляется разрушением инфраламбической, а не поясной коры мозга. По-видимому, ППИ играет роль в эмоциональной оценке стимулов, ассоциированных с положительным подкреплением, вызванным опиатами. Так, было обнаружено усиление активности ППИ животных в условиях, где ранее им вводили морфин [21, 38], и больных опиоидной наркоманией в период ремиссии, если у них возникали образы, связанные с наркотизацией [8].

Не исключено, что именно по этой причине у крыс с разрушенной поясной извилиной скорость формирования физической зависимости от морфина была снижена, что выражалось в наличии у них более легкого абстинентного синдрома. Синдром отмены мог протекать более легко у животных с разрушением ППИ также в связи с повышенным у них в крови уровнем β -эндорфина [43].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что ППИ, по-видимому, оказывает тормозное влияние на формирование влечения к морфину на ранних стадиях формирования зависимости, осуществляя определенный контроль над чувствительностью к малым дозам наркотика, и может играть важную роль в формировании физической зависимости от морфина вследствие образования новых связей и стойких памятных следов об эмоциональном состоянии, имевшем место при введении морфина.

Список литературы

1. Amgo A., Villaplano A. Central nervous stimulants facilitate sexual behavior in male rats with medial prefrontal cortex lesions// *Brain Res.* — 1995. — Vol.696. — P.187–193.
2. Amgo A., Villaplano A., Picker Z., Fernandez H. Lesions of the medial prefrontal cortex and sexual behavior in the male rat// *Brain Res.* — 1995. — Vol.696. — P.177–186.
3. Botrau F., El Massioui N., Cheruel F., Gisquet-Verrier P. Effects of medial prefrontal cortex and dorsal striatum lesions on retrieval processes in rats// *Neuroscience.* — 2004. — Vol.129. — P.539–553.
4. Bowsher D. Pain syndromes and their treatment// *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* — 1993. — Vol.6. — P.257–263.
5. Cardinal R.N., Parkinson J.A., Marbini H.D., Toner A.J., Bussey T.J., Robbins T.W., Everitt B.J. Role of the anterior cingulate cortex in the control over behavior by Pavlovian conditioned stimuli in rats// *Behav. Neurosci.* — 2003. — Vol.117. — P.566–587.
6. Cohen R.A., Kaplan R.F., Zuffante P., Moser D.J., Jenkins M.A., Salloway S., Wilkinson H. Alteration of intention and self-initiated action associated with bilateral anterior cingulotomy// *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1999. — Vol.11. — P.444–453.
7. Cohen R.A., Paul R., Zawacki T.M., Moser D.J., Sweet L., Wilkinson H. Emotional and personality changes following cingulotomy// *Emotion.* — 2001. — Vol.1. — P.38–50.
8. Dalglish M.R., Nutt D.J. Brain imaging studies in human addicts// *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2003. — Vol.13. — P.453–458.
9. Delatour B., Gisquet-Verrier P. Involvement of the dorsal anterior cingulate cortex in temporal behavioral sequencing: subregional analysis of the medial prefrontal cortex in rat// *Behav. Brain Res.* — 2001. — Vol.126. — P.105–114.
10. Dalglish M.R., Weinstein A., Malizia A.L., Wilson S., Melichar J.K., Lingford-Hughes A., Myles J.S., Grasby P., Nutt D.J. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: “more” rather than “different”// *Neuroimage.* — 2003. — Vol.20. — P.1964–1970.
11. Donahue R.R., LaGraize S.C., Fuchs P.N. Electrolytic lesion of anterior cingulate cortex decreases inflammatory, but not neuropathic nociceptive behavior in rats// *Brain Res.* — 2001. — Vol.897. — P.131–138.
12. Eitan S., Bryant C.D., Salimenejad N., Yang Y.C., Vojdani E., Keith D.Jr., Polakiewicz R., Evans C.J. Brain region-specific mechanisms for acute morphine-induced mitogen-activated protein kinase modulation and distinct patterns of activation during analgesic tolerance and locomotor sensitization// *J. Neurosci.* — 2003. — Vol.23. — P.8360–8369.
13. Ennaceur A., Neave N., Aggleton J.P. Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix// *Eur. Brain Res.* — 1997. — Vol.113. — P.509–519.
14. Erdtman-Vourliotis M., Mayer P., Linke R., Riechert U., Holst V. Long-lasting sensitization towards morphine in motoric and limbic areas determined by c-fos expression in rat brain// *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1999. — Vol.72. — P.1–16.
15. Elal U., Arborelius L., Brodin E. Increased cholecystokinin release in the rat anterior cingulate cortex during carrageenan-induced arthritis// *Brain Res.* — 2004. — Vol.1022. — P.39–46.
16. Ferguson S.M., Thomas M.J., Robinson T.E. Morphine-induced c-fos mRNA expression in striatofugal circuits: modulation by dose, environmental context, and drug history// *Neuropsychopharmacology.* — 2004. — Vol.29. — P.1664–1674.
17. Gao Y.J., Ren W.H., Zhang Y.Q., Zhao Z.Q. Contributions of the anterior cingulate cortex and amygdala to pain- and fear-conditioned place avoidance in rats// *Pain.* — 2004. — Vol.110. — P.343–353.
18. Geary W.A., Wooten G.F. Quantitative film autoradiography of opiate agonist and antagonist binding in rat brain// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1983. — Vol.225. — P.234–240.
19. Georges F., Aston-Jones G. Prolonged activation of mesolimbic dopaminergic neurons by morphine withdrawal following clonidine// *Neuropsychopharmacology.* — 2003. — Vol.28. — P.1140–1149.
20. Hadland K.A., Rushworth M.F., Gaffan D., Passingham R.E. The anterior cingulate and reward guided selection of action// *J. Neurophysiol.* — 2003. — Vol.89. — P.1161–1164.
21. Harris G.C., Aston-Jones G. Enhanced morphine preference following prolonged abstinence: association with increased Fos expression in extended amygdala // *Neuropsychopharmacology.* 2003. — Vol.28. — P.292–299.
22. Hornak J., Brahmham J., Rolls E.T., Morris R.G., O'Doherty J., Bullok P.R., Polkey C.E. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices// *Brain.* — 2003. — Vol.126. — P.1691–1712.
23. Ianetti G.D., Zambreau L., Cruccu G., Tracey I. Operculoin-sular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans// *Neuroscience.* — 2005. — Vol.131. — P.199–208.
24. Johansen J.P., Fields H.L., Manning B.H. The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol.98. — P.8077–8082.
25. Jones A.K., Watabe H., Cunningham V.J., Jones T. Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [¹¹C]diprenorphine binding and PET// *Eur. J. Pain.* — 2004. — Vol.8. — P.479–485.
26. Kanaka T.S., Balasubramaniam V. Stereotactic cingulotomy for drug addiction// *Appl Neurophysiol.* — 1978. — Vol. 41. — P.86–92.
27. Kim H.S., Iengar S., Wood P.L. Opiate action on mesocortical dopamine metabolism in the rat// *Life Sci.* — 1986. — Vol.39. — P.2033–2036.
28. LaGraize S.C., Labuda C.J., Rutledge M.A., Jackson R.L., Fuchs P.N. Differential effect of anterior cingulate cortex lesion on

mechanical hypersensitivity and escape/avoidance behavior in an animal model of neuropathic pain// Exp. Neurol. — 2004. — Vol.188. — P.139—148.

29. Lei L.G., Zhang Y.Q., Zhao Z.Q. Pain-related aversion and Fos expression in the central nervous system in rats// Neuroreport. — 2004. — Vol.15. — P.67—71.

30. Lu C.L., Wu Y.T., Yeh T.C., Chen L.F., Chang F.Y., Lee S.D., Ho L.T., Hsieh J.C. Neuronal correlates of gastric pain induced by fundus distension: a 3T-fMRI study// Neurogastroenterol. Motil. — 2004. — Vol.16. — P.575—587.

31. Mallari C.G., Klemm W.R. Morphine-induced regional and dose-response differences on unit impulse activity in decerebrate rats// Psychopharmacology. — 1978. — Vol.11. — P.261—267.

32. Morrison I., Lloyd D., Pellegrino G., Roberts N. Vicarious responses to pain in anterior cingulate cortex: is empathy a multisensory issue? // Cogn. Affect. Behav. Neurosci. — 2004. — Vol.4. — P.270—278.

33. Nestler E.J. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction// Trends Pharmacol. Sci. — 2004. — Vol.25. — P.210—218.

34. Paxinos, G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — San Diego, CA: Academic Press Inc., 1986.

35. Ragozzino M.E., Kesner R.P. The role of rat dorsomedial prefrontal cortex in working memory for edocentric responses// Neurosci. Lett. — 2001. — Vol.308. — P.145—148.

36. Raji T.T., Nummenen J., Narvanen S., Hiltunen J., Hari R. Brain correlates of subjective reality of physically and physiologically induced pain// Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 2005. — Epub. ahead of print.

37. Schlaepfer T.E., Strain E.C., Greenberg B.D., Preston K.L., Lancaster E., Bigelow G.E., Barla P.E., Pearleson G.D. Site of opioid action in human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects// Am. J. Psychiatry. — 1998. — Vol.155. — P.470—473.

38. Schroeder B.E., Holahan M.R., Landry C.F., Kelly A.E. Morphine-associated environmental cues elicit conditioned gene expression// Synapse. — 2000. — Vol.37. — P.146—158.

39. Seward T.V., Seward M.A. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain// Brain Res. — 2003. — Vol.61/ — P.25—49.

40. Shah A.A., Treit D. Exitotoxic lesions of medial prefrontal cortex attenuate fear responses in the elevated-plus maze, social interaction and shock probe burying tests// Brain Res. — 2003. — Vol.969. — P.183—194.

41. Sharma T. Absence of cognitive deficits from bilateral cingulotomy for intractable pain in humans// Tex. Med. — 1974. — Vol.70. — P.49—52.

42. Smith D.M., Freeman J.H., Nicholson D., Gabriel M. Limbic thalamic lesions, appetitively motivated discrimination learning, and training-induced neuronal activity in rabbits// J. Neurosci. — 2002. — Vol.22. — P.8212—8221.

43. Smith G.C., Willis G.L., Copolov D.L., Reher H., Roller L. Cingulotomy in the rat fails to block opiate withdrawal effects but elevates stress-induced plasma beta-endorphin// Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry. — 1988. — Vol.12. — P.683—688.

44. Smith J.E., Co C., Lane J.D. Limbic muscarinic cholinergic and benzodiazepine receptor changes with chronic intravenous morphine and self-administration// Pharmacol. Biochem. Behav. — 1984. — Vol.20. — P.443—450.

45. Spiga S., Serra G.P., Puddy M.C., Foddai M., Diana M. Morphine withdrawal-induced abnormalities in the VTA: confocal laser scanning microscopy// Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol.17. — P.605—612.

46. Trafton, C.L., Marques, P.R. Effects of septal area and cingulate cortex lesions on opiate addiction behavior in rats// J. Comp. Physiol. Psych. 1971. Vol. 75. P.277—85.

47. Tschentke T.M., Schmidt W.J. Functional heterogeneity of the rat medial prefrontal cortex: effects of discrete subarea-specific lesions on drug-induced place preference and behavioural sensitization// Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol.11. — P.40099—4109.

48. Walton M.E., Bannerman D.M., Rushworth M.F. The role of rat medial frontal cortex in effort-based decision making// J. Neurosci. — 2002. — Vol.22. — P.10996—101003.

49. Vogt B.A., Wiley R.G., Jensen E.L. Localization of mu and delta opioid receptors to anterior cingulate afferents and projection neurons and input/output model of mu regulation// Exp. Neurol. — 1995. — Vol.135. — P.83—92.

50. Werme M., Olson L., Brene S. NGFI-B and nor1 mRNA are upregulated in brain reward pathway by drugs of abuse: different effects in Fischer and Lewis rats// Brain Res. Mol. Brain Res. — 2000. — Vol.76. — P.18—24.

51. Xi Z.X., Wu G., Stein E.A. Li S.J. GABAergic mechanisms of heroin-induced brain activation assessed with functional MRI // Magn. Reson. Med. — 2002. — Vol.48. — P.838—843.

52. Yamamoto S., Ouchi Y., Onoe H., Yoshikawa E., Tsukada H., Takahashi H., Iwase M., Yamaguti K., Kuratsune H., Watanabe Y. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome// Neuroreport. — 2004. — Vol.15. — P.2571—2574.

PARTICIPATION OF CINGULATE CORTEX IN DEVELOPMENT OF MORPHINE DEPENDENCE

SUDAKOV S.K.	Dr.med.sci., professor, National Research Center of Addictions, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow
RUSAKOVA I.V.	Cand.bion.sci, head researcher, National Research Center of Addictions, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow
TRIGUB M.M.	National Research Center of Addictions, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow
SHAHMATOV V.JU.	head researcher, Chelabinsk State Research Institute of Laser Surgery, Chelabinsk
KOZEL A.I.	Dr.med.sci., professor, head of Chelabinsk State Research Institute of Laser Surgery, Chelabinsk
SMITH J.E.	Doctor of medicine, professor, Departement of Physiology and Pharmacology, Medical School, Wake Forest University, Winston-Salem, NC, USA

Action of bilateral lesions of anterior cingulate cortex (aCC) on development of behavior of intravenous self-administration of morphine in naive and morphine-dependent rats, analgesic action of morphine, development of tolerance to morphine analgesic action and physical dependence on morphine were studied. Experiments show that aCC lesions induce significant increases in development of i.v. morphine self-administration: Both naive and morphine-dependent rats after aCC lesions were formed bigger self-administration compare to rats with sham lesions. We did not found changes in sensitivity to thermal pain, analgesic action of morphine and development of tolerance to analgesic action after aCC lesions. aCC lesions induced significant inhibition of development of physical dependence on morphine. Withdrawal syndrome in morphine-dependent rats with aCC lesions was markedly reduced. Results of our experiments show possible key role of aCC in development of craving, physical dependence on morphine and withdrawal syndrome, but not in analgesic action or development of tolerance.