

Выделение моноаминов в передней поясной коре мозга крыс при введении морфина. Связь с предрасположенностью к формированию зависимости*

СУДАКОВ С.К.

д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, рук. лаборатории патофизиологии, ФГУ Национальный научный центр наркологии Росздрав

РУСАКОВА И.В.

к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии, ФГУ Национальный научный центр наркологии Росздрав
аспирант лаборатории патофизиологии, ФГУ Национальный научный центр наркологии Росздрав

ТРИГУБ М.М.

м.н.с. группы экспериментальной наркологии ЦПАЛ, ГУ НИИ морфологии человека РАМН

КУДРИН В.С.

к.м.н., рук. лаборатории нейрохимической фармакологии, ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН

КЛОДТ П.М.

к.б.н., в.н.с. лаборатории нейрохимической фармакологии, ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН

СМИТ Дж.Э.

профессор, зав. кафедрой физиологии и фармакологии Медицинского факультета Университета Вэйк Форест, Винстон-Салем, США

Цель работы — изучение индивидуальных особенностей влияния морфина на содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА) и серотонина в перинеурональном пространстве передней поясной коры мозга крыс, предрасположенных (ПС) и не предрасположенных (НПС) к формированию поведения внутривенного самовведения морфина или физической зависимости от него (крысы с высоким индексом абстинентного синдрома — ВА и со слабым абстинентным синдромом — СА). Содержание ДА и диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в поясной коре мозга НПС крыс было достоверно выше, чем у ПС животных. Достоверных различий в фоновых значениях других моноаминов и метаболитов не отмечалось. Введение морфина приводило к выделению ДА из нервных окончаний, расположенных в передней поясной коре только у ПС животных. У НПС крыс предварительное введение морфина вызывало увеличение концентрации НА. Изменения содержания серотонина и у ПС, и у НПС животных были недостоверны. Введение морфина не вызывало изменений в концентрации экстраклеточного НА ни у крыс ВА, ни у крыс СА. Отмечалась тенденция к увеличению экстраклеточного ДА в поясной коре обеих групп крыс в течение 45 мин после тестирующего введения морфина. Было обнаружено, что у ВА крыс тестирующая инъекция приводила к отсроченному (более 45 мин) уменьшению концентрации серотонина, а у СА крыс — к достоверному его увеличению.

Введение

Передняя поясная кора является частью лимбической системы мозга и принимает участие в эмоциональном поведении. В литературе имеются указания на участие поясной коры мозга в реализации эффектов наркотиков, в частности кокаина [1, 2] и опиатов [3, 4, 5]. В ряде работ было показано, что разрушение поясной коры мозга крыс приводит к снижению чувствительности животных к положительно-подкрепляющему действию морфина [6, 7] и к замедлению формирования физической зависимости и абстинентного синдрома. При этом чувствительность к анальгетическому эффекту морфина и формирование толерантности не изменялись [8]. В передней поясной коре располагаются окончания нейронов, синтезирующих моноамины: окончания нейронов вентральной покрышки, содержащих ДА, нейронов голубоватого пятна, содержащих норадреналин, и нейронов ядер шва, содержащих серотонин [9]. Можно предположить, что восприятие положительно-подкрепляющего действия морфина связано частично с выделением из нервных окончаний передней поясной коры мозга моноаминов при его введении в организм.

При обучении крыс поведению внутривенного самовведения опиатов мы неоднократно замечали, что часть животных отказывается вводить морфин, в связи с чем эти животные исключались из экспериментов. Не исключено, что и индивидуальные особенности эмоционально-

го восприятия наркотического действия опиатов, лежащие в основе формирования патологического влечения к ним, также связаны с особенностями выделения моноаминов в передней поясной коре.

Цель работы — изучение индивидуальных особенностей влияния морфина на содержание ДА, НА и серотонина в перинеурональном пространстве передней поясной коры мозга крыс, а также их индивидуальных особенностей формирования поведения внутривенного самовведения морфина и физической зависимости от него.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 20 крысах линии Wistar, самцах, весом в начале экспериментов 180—200 г. Крыс содержали в условиях искусственного освещения (12 ч в сутки), постоянного доступа к стандартному комбинированному корму и воде в клетках по 10 животных при температуре 21°C.

На первом этапе экспериментов крысам под общим наркозом (кетамин 100 мг/кг и ксилазин 100 мг/кг) производилось скальпирование черепа, высверливалось отверстие и стереотаксически погружали силиконизированную пластиковую канюлю СМА/12, (СМА/Microdialysis, Швеция) в область передней поясной коры справа, по координатам атласа [10] (А +0,5; L — 0,5; Н — 1,0). После этого всем животным были имплантированы двухкомпонентные

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

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 начала 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 (3 суток), в течение которого крысы находились в индивидуальных боксах со свободным доступом к пище и воде, крыс помещали на 50 мин в экспериментальные камеры (Lafayette Instruments Inc., США). Через вживленную канюлю в переднюю поясную кору помещали специальное устройство для осуществления микродиализа СМА/12 (СМА/Microdialysis, Швеция). Устройство представляло собой виниловую трубку, помещенную в стальную оболочку диаметром 0,64 мм. Кончик трубки диаметром 0,5 мм, выступающий на 2 мм из пластиковой канюли, был свободен от стальной оболочки и имел свойства полупроницаемой мембраны с порами, позволяющими проникать в трубку из перинеиональной жидкости молекулам не больше 6000 Да. Приводящий конец трубки соединяли через жидкостной крутящийся контакт с точным насосом (Harvard Apparatus, США). Отводящий кончик трубочки помещали в полипропиленовую пробирку для сбора микродиализата. Вся система была заполнена искусственной "спинномозговой жидкостью" и прокачивалась через переднюю поясную кору со скоростью 0,6 мкл/мин. После помещения микродиализного устройства в переднюю поясную кору мозга животного осуществляли прокачку искусственной "спинномозговой жидкостью" в течение 2 ч для стабилизации нейрохимических процессов в мозге. После этого собирали по 45 мин две контрольные пробы. На следующем этапе крысе внутрибрюшинно вводили 2 мг/кг морфина гидрохлорида, после чего собирали еще две пробы микродиализата по 45 мин каждая. Для предотвращения разрушения молекул катехоламинов на свету перед сбором образца добавляли консервирующий реагент, 2 мкл 0,4 М HClO₄. Пробы замораживали и хранили при температуре -70°C до момента анализа.

Для разделения и количественной оценки содержания моноаминов в диализатах использовали ионообменную хроматографическую систему, состоящую из насоса Gilson 307 (Gilson, США) и электрохимического детектора LC-4В. (BAS, США). Размороженные пробы вводили через инжектор Rheodyne 7125 с петлей 10 мкл на аналитическую колонку HIPERSIL BDS C-18, 4 мкм, 4,6x100 мм (США). Измерение содержания НА, ДА, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) и серотонина (5-ОТ) происходило при температуре 23±1°C при скорости подвижной фазы 0,5 мл/мин, P=170 Bar. Мобильная фаза: 0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила (рН 3,0). Измерения проводили на стеклоуглеродном электроде (+0,85 В) против электрода сравнения Ag/AgCl. Запись и обработка хроматограмм велась с помощью аналого-цифрового преобразователя программы Мульти-Хром, версия 1.5 (Ampersand, Россия).

На следующий день после сбора микродиализата крыс помещали в те же экспериментальные камеры для обуче-

ния внутривенному самовведению морфина. Свободный конец вживленного в вену катетера соединяли через жидкостной крутящийся контакт с насосом, заполненным раствором морфина. Крыса имела возможность нажатия на педаль, размещенную в камере, что приводило к тому, что через вживленный катетер в верхнюю полую вену поступало 100 мкг морфина гидрохлорида, растворенного в 0,05 мл изотонического раствора хлорида натрия. Сразу после этого наступал латентный период на 17 с, в течение которого нажатия на рычаг не приводили к получению инъекции морфина. Латентный период сопровождался выключением света в экспериментальной камере. Крысы помещались в экспериментальные установки для изучения поведения внутривенного самовведения морфина в течение 7 дней. За это время 7 крыс сформировали поведение со стабильным потреблением морфина, 5 животных после нескольких нажатий на педаль прекратили дальнейшие попытки самовведения морфина. У остальных восьми крыс поведение внутривенного самовведения было нестабильным. Сравнили выраженность выделения моноаминов из нервных окончаний в передней поясной коре при введении морфина у животных, предрасположенных и устойчивых к формированию самовведения морфина.

На следующем этапе эксперимента у крыс исследовали формирование физической зависимости от морфина. Им внутрибрюшинно вводили морфин гидрохлорид в течение 8 дней в дозах, возраставших от 10 до 60 мг/кг, 2 раза в день с интервалом 12 ч. Через 6 ч после последней инъекции морфинзависимым животным производили "провокацию" абстинентного синдрома внутрибрюшинной инъекцией антагониста опиоидных рецепторов, налоксона, в дозе 1 мг/кг. Через 10 мин после инъекции налоксона крыс индивидуально помещали в автоматизированную установку "открытое поле" на 3 мин для регистрации появления специфических абстинентных реакций: отряхиваний, нарушения дыхания, птоза, корчей, скрежета зубами и диареи. Подсчитывали суммарный показатель абстиненции (сумму имеющихся признаков) и частоту встречаемости признаков индивидуально у каждой крысы. Сравнили исходную выраженность выделения моноаминов из нервных окончаний в передней поясной коре при введении морфина у животных с выраженным абстинентным синдромом (суммарный показатель 8–10 баллов) и у животных, устойчивых к формированию физической зависимости (суммарный показатель 1–4 балла).

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

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных экспериментов мы не обнаружили каких-либо достоверных изменений средних значений концентрации моноаминов и их метаболитов в передней поясной извилине мозга после инъекции морфина (рис. 1).

Несмотря на отсутствие изменений средних значений, наблюдались выраженные индивидуальные особенности исходного содержания и выброса моноаминов в передней поясной извилине мозга крыс после введения морфина. Было обнаружено, что эти индивидуальные особенности соответствуют дальнейшей склонности животного к употреблению морфина. Сравнению подвергались две группы крыс: ПС и НПС. Были обнаружены достоверные различия в фоновых значениях обмена ДА у крыс ПС и НПС. Содержание ДА и ДОФУК в поясной коре мозга крыс НПС было достоверно выше, чем у животных ПС.

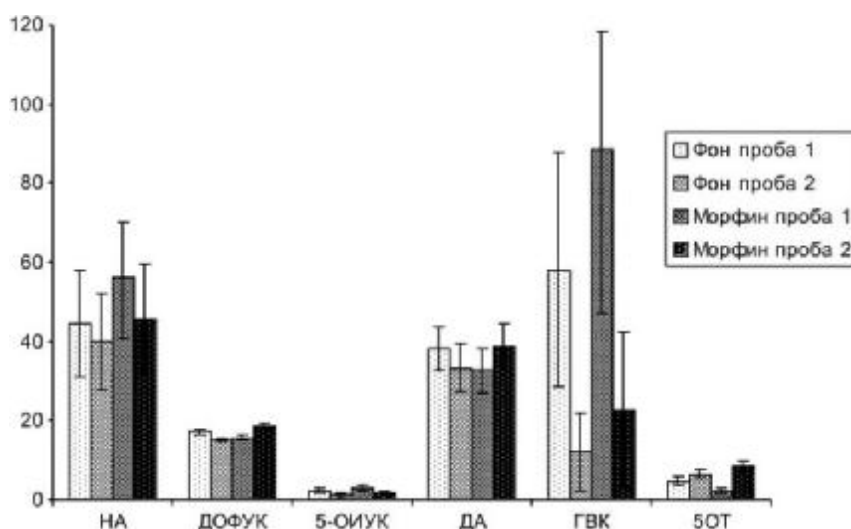


Рис. 1. Содержание моноаминов и их метаболитов в микродиализате из поясной коры крыс в фоновых пробах и после введения морфина (пкм/мл)

Достоверных различий в фоновых значениях других моноаминов и метаболитов не отмечалось (таблица). Отсутствие существенных различий в содержании исследуемых веществ в двух фоновых пробах (за исключением ГВК) позволило нам принять за 100% содержание исследуемых веществ во второй фоновой пробе и проводить дальнейшее сравнение с этими значениями.

Оказалось, что введение морфина приводило к выделению ДА из нервных окончаний, расположенных в передней поясной коре, только у тех животных, которые впоследствии формировали поведение внутривенного самовведения морфина (ПС). У крыс НПС предварительное введение морфина вызывало увеличение концентрации НА в межнейрональном пространстве передней поясной коры. Уровень ДА у этих животных оставался неизменным. Изменения содержания серотонина и у ПС, и у НПС животных были недостоверны (рис. 2).

Мы не обнаружили каких-либо корреляций между предрасположенностью к формированию поведения внутривенного самовведения морфина и тяжестью формирования физической зависимости после многодневного внутрибрюшинного введения морфина в нарастающих дозах. У одних крыс быстро формировалось самовведение, но выраженность абстинентного синдрома была незначительной, у других животных наблюдалась предрасположенность как к самовведению, так и к формирова-

нию физической зависимости, у некоторых — отказ от самовведения и выраженный абстинентный синдром. У большинства животных наблюдались промежуточные значения и поведения внутривенного самовведения морфина, и выраженности синдрома его отмены.

На рис. 3 представлены относительные изменения концентрации моноаминов и их метаболитов в передней поясной извилине мозга после введения морфина у животных ВА (суммарный индекс абстиненции 7–10) и СА (суммарный индекс абстиненции 1–4). Можно отметить, что тестирующее введение морфина не вызывало изменений в концентрации экстраклеточного НА ни у ВА, ни у СА крыс. Отмечалась тенденция к увеличению экстраклеточного ДА в поясной коре обеих групп крыс в течение 45 мин после тестирующего введения морфина. Было обнаружено, что у крыс ВА тестирующая инъекция приводила к отсроченному (более 45 мин) уменьшению концентрации серотонина, а у крыс СА — к достоверному увеличению.

Известно, что механизмы восприятия индивидуумом положительно-подкрепляющего действия наркотических веществ тесно связаны с активностью мезокортиколимбической дофаминовой системы мозга. Было показано, что введение в организм крысы опиатов приводит к выделению ДА из окончаний нейронов в прилежащем ядре [11]. У мышей, нокаутных по гену D2, морфин не оказы-

Таблица

Содержание моноаминов и их метаболитов в микродиализате из передней поясной коры крыс ПС и НПС к самовведению морфина (пкм/мл)

Крысы	Норадреналин		ДОФУК		5-ОИУК		Дофамин		ГВК		Серотонин	
	0–45 мин	45–90 мин	0–45 мин	45–90 мин	0–45 мин	45–90 мин	0–45 мин	45–90 мин	0–45 мин	45–90 мин	0–45 мин	45–90 мин
ПС	50,142± 15,213	36,824± 10,23	3,191± 0,689*	3,544± 0,587*	0,62± 0,182	0,406± 0,197	24,952± 5,97*	18,872± 3,98*	4,435± 0,69	2,910± 0,72	1,829± 0,92	1,983± 0,881
НПС	35,173± 12,234	24,618± 11,021	9,272± 1,487	7,427± 1,222	1,151± 0,58	1,447± 0,428	41,242± 6,88	39,778± 4,77	5,941± 1,097	4,678± 0,98	1,985± 0,88	1,774± 1,101

Примечание. * — p<0,05

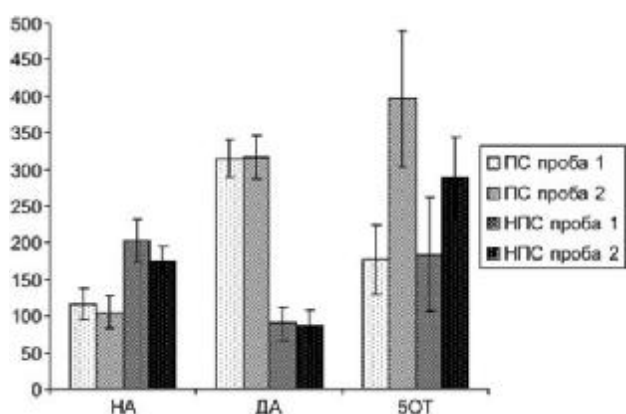


Рис. 2. Изменения (в процентах по отношению к фону) содержания НА, ДА и серотонина (5ОТ) в поясной коре крыс ПС и НПС после тестирующего введения морфина

вает положительно-подкрепляющего действия [12]. Однако ряд авторов не обнаружил изменений уровня ДА в прилежащем ядре при введении опиатов [13, 14]. В работах Kim H.S. с соавторами [15, 16] показано, что введение морфина вызывает у крыс увеличение обмена ДА в передней поясной коре. В наших экспериментах мы не обнаружили изменений средних значений уровня ДА в передней поясной коре при введении морфина. Однако наблюдался существенный выброс ДА в поясной коре только тех животных, которые впоследствии формировали поведение внутривенного самовведения. Таким образом, можно предположить, что крысы, получавшие удовольствие от введения морфина, реагировали выделением ДА из нервных окончаний, расположенных в поясной коре. Только эти животные оказались предрасположенными к формированию зависимости от морфина. Характерно, что у этих животных было обнаружено пониженное исходное содержание ДА и ДОФУК в передней поясной коре, что свидетельствует о пониженном обмене ДА в этой области мозга. Этот факт согласуется с гипотезой о том, что склонность к употреблению психоактивных веществ обладают индивидуумы со сниженной активностью дофаминовой системы мозга, а употребление наркотиков "нормализует" работу этой системы [17, 18].

Неожиданным оказался факт выделения НА из нервных окончаний в поясной коре у животных НПС. Учас-

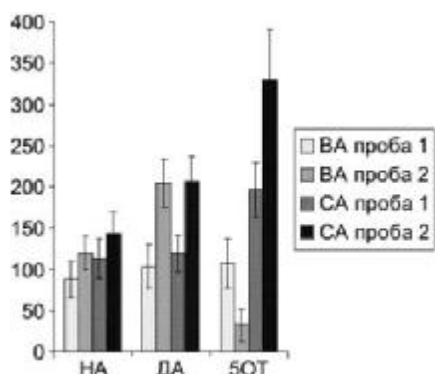


Рис. 3. Изменения (в процентах по отношению к фону) содержания НА, ДА и серотонина (5ОТ) в поясной коре крыс, предрасположенных (ВА) и устойчивых (СА) к формированию физической зависимости от морфина после тестирующего введения морфина

тие НА в механизмах негативных аффективных составляющих синдрома отмены у морфинзависимых субъектов хорошо известно [19]. Однако факты изменения экстраклеточного содержания НА в структурах мозга после однократного введения морфина противоречивы. Одни авторы выявили снижение уровня НА в префронтальной коре мозга крыс [20], а другие отмечали необходимость выделения НА в этой области для восприятия индивидуумом положительно-подкрепляющего действия морфина [21]. Olson V.G. с соавторами [22] отметили, что у мышей, нокаутных по дофамин- α -карбоксилазе (ДВН) — ферменту, необходимому для синтеза НА, — не формируется поведение предпочтения места, что дает еще одно доказательство того, что НА необходим для восприятия индивидуумом положительно-подкрепляющего действия морфина. Вирусная имплантация гена ДВН в ядро солитарного тракта, но не в голубоватое пятно, восстанавливало способность животных воспринимать положительно-подкрепляющее действие морфина.

Обнаруженное нами увеличение концентрации свободного НА именно в поясной коре мозга крыс НПС и отсутствие такого увеличения у крыс ПС, на наш взгляд, не может свидетельствовать о связи этого процесса с положительно-подкрепляющим эффектом морфина. Скорее, наоборот, факт выделения НА в поясной коре может обуславливать негативные ощущения индивидуума при введении морфина. Обнаруженное нами ранее [7] подавление восприятия положительно-подкрепляющего действия морфина при разрушении передней поясной коры, по-видимому, связано со снижением реакции дофаминергических, а не норадренергических структур, так как крысы НПС были исключены из экспериментов с самовведением морфина.

Обнаруженный нами факт увеличения содержания свободного серотонина в поясной коре при действии морфина только у устойчивых к формированию физической зависимости животных не может объяснить результатов экспериментов с разрушением передней поясной коры [8], указывающих скорее на наличие там механизмов предрасположенности, а не устойчивости к формированию физической зависимости от морфина и синдрома отмены.

Таким образом, передняя поясная кора имеет важное значение для механизмов устойчивости и предрасположенности к формированию зависимости от опиатов. По-видимому, ключевую роль в этом играет спонтанное и вызванное введением наркотика выделение моноаминов из нервных окончаний.

Список литературы

1. Sinha R., Lacadie C., Skudlarski P., Fulbright R.K., Rounsaville B.J., Kosten T.R., Wexler B.E. Neural activity associated with stress-induced cocaine craving: a functional magnetic resonance imaging study // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2005. — Vol. 183, №2. — P. 171–180.
2. Risinger R.C., Salmeron B.J., Ross T.J., Amen S.L., Sanfilippo M., Hoffmann R.G., Bloom A.S., Garavan H., Stein E.A. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI // *Neuroimage*. — 2005. — Vol. 26, №4. — P. 1097–1108.
3. Trafton C.L., Marques P.R. Effects of septal area and cingulate cortex lesions on opiate addiction behavior in rats // *J. Comp. Physiol. Psychol.* — 1971. — Vol. 75, №2. — P. 277–285.
4. Schlaepfer T.E., Strain E.C., Greenberg B.D., Preston K.L., Lancaster E., Bigelow G.E., Barta P.E., Pearson G.D. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects // *Am. J. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 155, №4. — P. 470–473.
5. Erdtmann-Vourliotis M., Mayer P., Linke R., Riechert U., Holtt V. Long-lasting sensitization towards morphine in motoric and

- limbic areas as determined by c-fos expression in rat brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1999. — Vol. 72, №1. — P. 1—16.
6. Tzschentke T.M., Schmidt W.J. Functional heterogeneity of the rat medial prefrontal cortex: effects of discrete subarea-specific lesions on drug-induced conditioned place preference and behavioural sensitization // *Eur. J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 11, №11. — P. 4099—4109.
7. Судаков С.К., Русакова И.В., Тригуб М.М., Шахматов М.Ю., Козель А.И., Смит Дж. // Изменения чувствительности к морфину у морфин-зависимых крыс после лазерного воздействия на префронтальную кору мозга // *Бюлл. эксперим. биол. медицины.* — 2005. — Т. 141, №2. — С. 187—190.
8. Судаков С.К., Русакова И.В., Тригуб М.М., Шахматов М.Ю., Козель А.И., Смит Дж. Влияние разрушения поясной извилины мозга крыс на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина и физической зависимости от него // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* — 2004. — Т. 138, №5. — С. 479—481.
9. Dahlstrom A., Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem // *Experientia.* — 1964. — Vol. 20, №7. — P. 398—399.
10. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Second edition. — Academic Press, 1986.
11. Koob G.F., Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis // *Neuropsychopharmacology.* — 2001. — Vol. 24. — P. 97—129.
12. Maldonado R., Saiardi A., Valverde O. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors // *Nature.* — 1997. — Vol. 388. — P. 586—589.
13. Hemby S.E., Martin T.J., Co C., Dworkin S.I., Smith J.E. The effects of intravenous heroin administration on extracellular nucleus accumbens dopamine concentrations as determined by in vivo microdialysis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 273, №2. — P. 591—598.
14. Smith J.E., Co C., Collier M.D., Hemby S.E., Martin T.J. Self-administered heroin and cocaine combinations in the rat: additive reinforcing effects-supra-additive effects on nucleus accumbens extracellular dopamine // *Neuropsychopharmacology.* — 2006. — Vol. 31, №1. — P. 139—150.
15. Kim H.S., Iyengar S., Wood P.L. Opiate actions on mesocortical dopamine metabolism in the rat // *Life Sci.* — 1986. — Vol. 39, №21. — P. 2033—2036.
16. Kim H.S., Iyengar S., Wood P.L. Reversal of the actions of morphine on mesocortical dopamine metabolism in the rat by the kappa agonist MR-2034: tentative mu-2 opioid control of mesocortical dopaminergic projections // *Life Sci.* — 1987. — Vol. 41, №14. — P. 1711—1715.
17. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Векшина Н.Л. Функциональные особенности дофаминовой нейромедиаторной системы у инбредных линий мышей с высокой и низкой алкогольной и наркотической мотивацией // *Вопросы наркологии.* — 2003. — №6. — С. 62—69.
18. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Шамакина И.Ю., Кибитов А.И., Воскобоева Е.Ю., Хуснутдинова Э.К. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // *Наркология.* — 2004. — №6. — С. 71—78.
19. Watanabe T., Nakagawa T., Yamamoto R., Maeda A., Minami M., Satoh M. Involvement of noradrenergic system within the central nucleus of amygdala in naloxon-precipitated morphine withdrawal-induced conditioned place aversion in rats // *Psychopharmacology (Berl.).* — 2003. — Vol. 170. — P. 80—88.
20. Devoto P., Flore G., Pira L., Dians L., Gessa G.L. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal // *Psychopharmacology (Berl.).* — 2002. — Vol. 160. — P. 220—224.
21. Ventura R., Alcaro A., Puglisi-Allegra S. Prefrontal cortex norepinephrine release is critical for morphine-induced reward, reinstatement and dopamine release in the nucleus accumbens // *Cereb. Cortex.* — 2005. — Vol. 15, №12. — P. 1877—1886.
22. Olson V.G., Heusner C.L., Bland R.J., Daring M.J., Weinschenker D., Palmiter R.D. Role of noradrenergic signaling by nucleus tractus solitarius in mediating opiate reward // *Science.* — 2006. — Vol. 311, №5763. — P. 1017—1020.

MONOAMINES RELEASE IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX AFTER MORPHINE ADMINISTRATION. CORRELATION WITH PREDISPOSITION TO ADDICTION

**SUDAKOV S.K.
RUSAKOVA I.V.
TRIGUB M.M.
KUDRIN V.S.
KLODT P.M.
SMITH J.E.**

Here we studied individual peculiarities of the effect of morphine on the content of dopamine, norepinephrine, and serotonin in the perineuronal space of the anterior cingulate cortex and individual peculiarities of the formation of morphine self-administration behavior and physical dependence on morphine in rats. Two groups of rats were compared: animals developing stable intravenous morphine self-administration behavior (PSA) and rats refusing morphine self-administration (NPSA). In NPSA rats baseline content of dopamine and DOPAC in the cingulate cortex was higher than in animals predisposed to the formation of morphine dependence. Baseline content of other monoamines and their metabolites did not differ. It was found that morphine injection induced dopamine release from nerve terminals of the anterior cingulate cortex only in PSA animals. In NPSA rats morphine injection increased the content of norepinephrine. Changes in serotonin content were insignificant in both PSA and NPSA rats. Second part of our study was to compare the levels of monoamines in cingulate cortex after morphine injection in animals demonstrating severe and mild withdrawal syndrome after formation of physical dependence. We only found that the test injection led to a delayed (>45 min) decrease in serotonin concentration in rats with high withdrawal score, but reliably increased this parameter in animals with mild withdrawal syndrome.