

Взаимодействие холецистокининовой и опиоидной систем в условиях действия морфина*

ШОХОНОВА В.А.

н.с. лаборатории радиорецепторных исследований Национального научного центра наркологии (ННЦН) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации
Росздрава, Москва

ПЕТРИЧЕНКО О.Б.

к.б.н., с.н.с. лаборатории радиорецепторных исследований, ННЦН Росздрава, Москва

ПРОСКУРЯКОВА Т.В.

д.б.н., рук. лаборатории радиорецепторных исследований, ННЦН Росздрава, Москва

Проанализированы данные литературы о влиянии лигандов холецистокининовых рецепторов на анальгетический и подкрепляющий эффекты морфина в условиях его острого и хронического введения, а также на основные симптомы опиоидной зависимости: толерантность, синдром отмены и компульсивное влечение к морфину. Обсуждаются механизмы взаимодействия холецистокининовой и опиоидной систем при опиоидной зависимости и возможность использования лигандов холецистокининовых рецепторов в качестве средств лечения и профилактики опиоидной наркомании.

В России наиболее часто употребляемыми наркотическими средствами являются опиум кустарного производства, героин и его самодельные аналоги [1]. В связи с этим для России чрезвычайно актуальной проблемой являются лечение и профилактика опиоидной наркомании.

Исследования, проводящиеся в сфере изучения опиоидной наркомании, свидетельствуют, что в основе этого заболевания лежат нарушения внутриклеточных процессов, реализующиеся на уровне практически всех нейромедиаторных систем мозга [2] и обуславливающих в конечном счете развитие толерантности и зависимости от опиатов.

На настоящий момент наиболее обсуждаемой является теория, связывающая механизм формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), в том числе и морфина, с нарушением обмена дофамина (ДА) в структурах мезолимбической системы мозга [3]. Доказано, что ПАВ активируют проводящие пути ДА-нейронов, локализованных в вентральной области покрышки среднего мозга, в прилежащее ядро и префронтальную кору [4]. В результате этой активации повышается двигательная активность, изменяются мотивация поступков и реакция на стресс. Этот «нейронный ансамбль» наряду с голубоватым пятном, миндалиной, околоводопроводным серым веществом, латеральным гипоталамусом, швом и бледным шаром часто называют *системой подкрепления, или награды* [5]. Механизм действия ПАВ на ДА-нейротрансмиссию различен. Например, алкоголь, морфин и амфетамин стимулируют освобождение ДА в синаптическую щель, а кокаин блокирует обратный захват ДА.

Если действие алкоголя на нейрональные мембраны неспецифично, то эффекты как экзогенных опиатов, так и эндогенных опиоидов опосредуются специфическими рецепторами. На настоящий момент доказано существование трех типов опиоидных рецепторов (ОР): μ , δ , κ [6], которые широко представлены в ЦНС и на периферии [7]. В конце 1995 г. была открыта пептидергическая система, состоящая из нейропептида ноцицептина, или орфанина, и орфановых рецепторов, которые по структуре и функциям очень близки к ОР, и поэтому их обычно называют ОРЛ-1 (opioid receptor like-1) [8]. ОРЛ-1 на 60–65% гомологичны с μ -, δ - и κ -ОР, но наибольшая гомология обнаруживается с κ -ОР. Попытки

выявить другие типы ОР путем фармакологических исследований и клонирования каждого из трех типов ОР окончились идентификацией подтипов μ - и δ -ОР [9].

Согласно современным представлениям, в формировании зависимости от опиатов существенную роль играет изменение опиоидной рецепции и, прежде всего, на уровне таких регуляторных процессов, как десенситизация и интернализация рецепторов [2]. В связи с этим в научной литературе обсуждается поиск эффективных средств лечения опиоидной наркомании среди соединений, корригирующих опиатную рецепцию [10], а в клинической наркологии при лечении наркоманий в настоящее время широко используются препараты, являющиеся антагонистами ОР [11].

Физиологические эффекты опиоидных пептидов регулируются большим числом нейромодуляторов, среди которых наибольший интерес представляет холецистокинин (cholecystokinin, ССК) — нейропептид с выраженной «антиопиоидной» активностью [12]. В некоторых структурах мозга одновременно обнаруживаются ССК и опиоидные пептиды, а их специфические рецепторы локализованы в непосредственной близости на мембране нейронов [13, 14].

ССК синтезируется не только в ткани поджелудочной железы, но и в нервной ткани, как про-ССК, который затем расщепляется протеолитическими ферментами на ряд биологически активных фрагментов, из которых наиболее изученными являются октапептидный и тетрапептидный фрагменты, ССК-8 и ССК-4 соответственно [15]. Установлено, что 90% ССК-подобных пептидов в ЦНС представлено ССК-8, сульфатированному по тирозину в положении 7, ССК-8(S) [16]. Действие биологически активных фрагментов ССК опосредуется двумя типами рецепторов: ССК1- и ССК2-рецепторами, локализованными как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе [17]. До недавнего времени ССК1- и ССК2-рецепторы обозначались как ССК_A- и ССК_B-рецепторы соответственно. ССК-8(S) обладает практически одинаковым сродством к ССК1- и ССК2-рецепторам, тогда как ССК-4 является высокоселективным агонистом ССК2-рецепторов [18].

ССК-рецепторы относятся к метаботропному типу рецепторов. Изучение постсинаптических процессов, развивающихся после связывания ССК-пептидов со своими рецепторами, находится в стадии интенсивного исследования.

* Работа поддержана грантом РФФИ №04-04-49531

С определенностью можно говорить лишь, что ССК-рецепторы сопряжены с несколькими G-белками, а в качестве вторичных мессенджеров могут выступать цАМФ, цГМФ, диацилглицерол, инозитолфосфаты и ионы кальция [19, 20].

Первым сообщением о взаимодействии ССК- и опиоидной систем является работа, в которой было обнаружено, что интрацеребровентрикулярное введение ССК-8 снижает анальгезию, индуцируемую введением β -эндорфина [21]. В дальнейшем было показано, что интраперитонеальное введение ССК-8, предшествующее введению морфина, снижает анальгетическое действие последнего [22] и этот эффект ССК-8 полностью обращается антагонистами ССК-рецепторов [23]. Причем девазепид, антагонист ССК1-рецепторов, блокирует ингибирующий эффект ССК-8 при значительно более высоких концентрациях, чем проглюмид, неселективный антагонист ССК1/ССК2-рецепторов, что позволяет связать антиопиоидное действие ССК-8 с активацией ССК2-рецепторов [24].

Доказательства способности эндогенного ССК модифицировать анальгетическое действие морфина были получены при введении животным антисыворотки против ССК-8: у этих животных морфин индуцировал более выраженный анальгетический эффект, чем у контрольных животных [25]. Таким образом, блокада действия эндогенного ССК приводит к повышению чувствительности к морфину, возможно, вследствие сенситизации мест связывания морфина.

Потенцирование анальгетического эффекта морфина было обнаружено при одновременном интратекальном введении морфина и проглюмида или морфина и L-365,260, селективного антагониста ССК2-рецепторов [26], а также у животных, которым до введения морфина в течение пяти дней интраперитонеально вводили либо антагонист ССК2-рецепторов (РД-135,158), либо антагонист ССК1-рецепторов (лорглюмид) [27].

В то же время в литературе имеются сообщения о потенцировании анальгетического действия морфина церулеином, неселективным агонистом ССК1/ССК2-рецепторов и ССК-8 [28], и этот эффект блокируется налоксоном [29].

Антагонисты ССК-рецепторов сами не обладают анальгетическим действием [30], но при совместном введении с морфином потенцируют анальгетический эффект наркотика. Это свойство антагонистов ССК-рецепторов имеет прямое клиническое применение, так как позволяет снижать дозу морфина и частоту его введения при использовании морфина в качестве обезболивающего средства.

Взаимодействие между ССК- и опиоидной системами не ограничивается реализацией ноцицепции, хотя в большинстве исследований изучается влияние лигандов ССК-рецепторов именно на анальгетический эффект эндогенных и экзогенных опиоидов. И лишь незначительное число исследователей пытается ответить на вопрос, каким образом лиганды ССК-рецепторов модифицируют подкрепляющий и анксиолитический эффекты опиоидов, а также поведенческие и вегетативные реакции, индуцируемые отменой морфина у животных со сформированной опиоидной зависимостью.

Так, установлено, что PD-134,308 (селективный антагонист ССК2-рецепторов) потенцирует подкрепляющие эффекты энкефалинов [31] и антидепрессантно-подобный эффект RB 101, ингибитора катаболизма энкефалина [32]. Вызывают интерес данные, согласно которым, антидепрессантно-подобное действие RB 101 блокировалось

налтриндолом (антагонистом δ -ОР) и BC 264 (агонистом ССК2-рецепторов), тогда как ССК-8S, напротив, усиливал антидепрессантно-подобный эффект RB 101 [33]. Кроме того, PD-134,308 усиливал способность RB 101 снижать выраженность вегетативных симптомов, характерных для синдрома отмены морфина [34].

В то же время, было показано, что у животных, которые в течение четырех дней получали морфин в возрастающих концентрациях, выраженность индуцируемого налоксоном синдрома отмены наркотика снижалась при введении как антагонистов (L-365,260 и МК-329), так и агонистов ССК-рецепторов (ССК-8S и церулеина) [35]. И это, по мнению авторов, обусловлено тем, что агонисты ССК-рецепторов действуют на пресинаптическом уровне, тогда как антагонисты ССК-рецепторов — на постсинаптическом. В первом случае имеет место пресинаптическая модуляция ССК-ергической нейротрансмиссии, тогда как во втором — ее полная блокада.

Если при введении L-365,260 (антагониста ССК2-рецепторов) в период отмены морфина наблюдалось снижение выраженности синдрома отмены наркотика, то при сочетанном введении с морфином L-365,260 предотвращал манифестацию в период отмены морфина таких вегетативных реакций, как птоз, диарея, пилоэрекция, скрежет зубами, корчи, но не оказывал влияния на исследовательскую активность животных [36]. Считается, что выраженность специфических для синдрома отмены морфина поведенческих и вегетативных реакций отражает тяжесть опиоидной зависимости. С этих позиций представленные данные позволяют сделать заключение, что сочетанное введение L-365,260 и морфина снижает тяжесть физической зависимости от морфина.

Сочетанное введение лигандов ССК-рецепторов и морфина оказывает влияние и на мотивационный компонент синдрома отмены морфина, а именно, на отрицательно подкрепляющий эффект налоксона и положительно подкрепляющий эффект морфина. Для этих целей используется метод выработки у животных условнорефлекторной реакции избегания или предпочтения места. Для оценки отрицательно подкрепляющего эффекта налоксона животным в непредпочитаемом отсеке (для животных таким отсеком является светлый отсек экспериментальной камеры) в течение нескольких дней вводят налоксон. Соответственно для оценки положительно подкрепляющего эффекта морфина в непредпочитаемом отсеке животным вводят морфин.

Методом выработки условнорефлекторной реакции избегания места было установлено, что при 4-дневном введении морфина в возрастающих концентрациях в сочетании с BC 264 (агонистом ССК2-рецепторов) или с девазепидом (агонистом ССК1-рецепторов) время пребывания животных в светлом отсеке, в котором крысам вводили налоксон, не изменялось по сравнению с животными, которые получали один морфин [37]. Напротив, при сочетанном введении морфина и L-365,260 или PD-134,308 время пребывания животных в этом отсеке снижалось. Как известно, при моделировании физической опиоидной зависимости у животных введение налоксона вместо последней инъекции морфина часто используется для провокации синдрома отмены, который характеризуется спектром авersive реакций. Таким образом, агонисты ССК-рецепторов не изменяют у животных с физической зависимостью от морфина мотивацию на избегание авersive реакций синдрома отмены наркотика, тогда как

антагонисты ССК-рецепторов ее усиливают. И этот эффект был наиболее выражен у животных, получавших при формировании физической опиоидной зависимости морфин в сочетании с PD-134,308, чем с L-365,260.

Следует отметить, что L-365,260 и PD-134,308 обладают практически одинаковым сродством к ССК2-рецепторам, но L-365,260 проникает через гематоэнцефалический барьер быстрее, чем PD-134,308 [38]. Учитывая эти данные, объяснение более выраженного влияния PD-134,308 на отрицательно-подкрепляющий эффект налоксона сводится к предположению о существовании двух подтипов ССК2-рецепторов. В настоящее время это предположение стало доказанным фактом. Получены убедительные доказательства полиморфизма генов, кодирующих не только синтез ССК2- и ССК1-рецепторов, но и ССК. Обнаружили 11 аллелей гена, кодирующего синтез ССК1-рецептора, 9 аллелей гена, кодирующего синтез ССК2-рецептора, и 8 аллелей гена, кодирующего синтез ССК [39].

Встречаются в литературе данные и о различном влиянии лигандов ССК1- и ССК2-рецепторов (девазепида и L-365,260 соответственно) на положительно подкрепляющий эффект морфина [40]. Когда интактным животным морфин вводился в сочетании с девазепидом, то выработку условнорефлекторной реакции предпочтения места осуществить не удалось, тогда как сочетанное введение морфина и L-365,260, напротив, усиливало выработку этой реакции. При этом оба соединения были неэффективны в тесте самовведения героина [41]. Необходимо отметить, что сами агонисты и антагонисты ССК1- и ССК2-рецепторов демонстрируют различный спектр поведенческих реакций. Так, при введении девазепида наблюдается снижение, а при введении L-365,260 увеличение двигательной активности [42] и антидепрессантно-подобного эффекта, индуцированного энкефалинами [43].

Совершенно иные результаты были получены другими авторами при изучении влияния двух антагонистов ССК1- и ССК2-рецепторов (МК-329 и -365,260 соответственно) на положительно подкрепляющий эффект морфина [44]. Выработка у интактных животных условнорефлекторной реакции предпочтения места осуществлялась путем подкожной инъекции морфина в дозе 10 мг/кг в течение трех дней, и эта реакция была значительно менее выраженной, когда введению морфина предшествовало введение L-365,260 в дозе 1,0 мг/кг. Через 28 дней после отмены морфина реакция предпочтения места у животных не регистрировалась, но для ее выработки требовалась лишь одна инъекция морфина в дозе 10 мг/кг. Предшествующая введению морфина инъекция L-365,260 полностью блокировала повторную выработку реакции предпочтения места, тогда как МК-329 действия не оказывал. Эти данные позволяют, по мнению авторов, обсуждать возможность использования антагонистов ССК2-рецепторов для предупреждения возникновения рецидивов опиоидной наркомании после длительной ремиссии.

Морфин в низких дозах (1 мг/кг) при введении в дорзальную область околоспинального серого вещества демонстрирует в тесте приподнятого крестообразного лабиринта анксиолитический эффект [45]. Этот эффект морфина обращается низкими дозами (0,5 мг/кг) налоксона и, что особенно интересно, еще более низкими дозами (10 мкг/кг) селективного агониста ССК2-рецепторов, ВОС-ССК-4 [46]. Анксиолитическое действие в тесте приподнятого крестообразного лабиринта обнаружено и у селективных агонистов

к-ОР (U-50, 488H и U-69,593), но обращается это действие только высокими дозами налоксона.

Если блокада ССК-рецепторов модифицирует эффекты морфина, то антагонисты ОР, в свою очередь, изменяют действие агонистов ССК-рецепторов. Так, при сочетанном введении налоксона и церулеина (смешанного агониста ССК1/ССК2-рецепторов) или налоксона и ВОС-ССК-4 в тесте приподнятого крестообразного лабиринта наблюдается снижение исследовательской активности животных по сравнению с крысами, получавшими церулеин или ВОС-ССК-4 [47]. Эти результаты указывают на способность налоксона потенцировать анксиогенное действие, характерное для агонистов ССК-рецепторов.

Важно отметить, что при введении одного налоксона в низких дозах (0,5 мг/кг) изменений исследовательской активности животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта не наблюдалось. Однако увеличение дозы налоксона до 10 мг/кг сопровождалось снижением исследовательской активности животных. Таким образом, налоксон в дозе 10 мг/кг проявляет анксиогенную активность, что, возможно, обусловлено тем, что налоксон в высоких дозах блокирует μ - и κ -ОР, а в низких дозах — только μ -ОР [48]. Вероятно, один из механизмов анксиогенного эффекта налоксона, а также его способности потенцировать анксиогенное действие агонистов ССК2-рецепторов, по-видимому, связан с тем, что из-за блокирования ОР эндогенные опиоиды не могут проявлять анксиолитическую активность.

Вполне возможно, что налоксон, широко используемый при лечении наркоманий, подобным образом потенцирует и анксиогенный эффект эндогенных ССК-пептидов — ССК-8 (смешанного агониста ССК1/ССК2-рецепторов) и ССК-4 (селективного агониста ССК2-рецепторов). Обсуждая этот вопрос, нельзя обойти вниманием данные ряда авторов, которые доказали, что действие агонистов и антагонистов ССК-рецепторов на индуцируемый морфином анальгетический эффект зависит от преэкспериментального стресса, вызванного у животных, например, кратковременной иммобилизацией животного в руках экспериментатора или изоляцией животного. Кстати, выраженность самого преэкспериментального стресса обнаруживает положительную связь с тревожностью животных, которая, как и у человека, существенным образом зависит от времени года [49].

Агонисты ССК-рецепторов снижают индуцируемый морфином анальгетический эффект только у животных, неадаптированных к условиям эксперимента, которые для них являются новыми и, следовательно, могут рассматриваться как стрессорный фактор [50]. Парадоксально, но аналогичные результаты были получены и в отношении антагонистов ССК2-рецепторов: девазепид и L-365,260 потенцировали индуцируемый морфином анальгетический эффект также только у животных, неадаптированных к условиям эксперимента [51]. Эти данные позволяют предполагать, что при регуляции боли взаимодействие ССК и эндогенных опиоидов существенным образом зависит от уровня тревожности животных. Это предположение подтверждается исследованием, в котором индуцируемая анксиогенным стимулом гипералгезия обращалась проглюмидом (антагонистом ССК-рецепторов), а не налоксоном [52]. У животных, у которых экспериментальным путем моделировалось невралгическое состояние, эффективно снижал гипералгезию и CI-988, селективный антагонист ССК2-рецепторов [53], что дает основание обсуждать вовлеченность эндогенных ССК-пептидов в воз-

никновение гипералгезии психогенного генеза. Это, на наш взгляд, представляет несомненный интерес для практической наркологии. Если рассматривать возникновение гипералгезии у больных опиоидной наркоманией как результат воздействия анксиогенного стимула, которым является отмена морфина, то для эффективного купирования гипералгезии могут использоваться лекарственные препараты, являющиеся антагонистами ССК-рецепторов.

Таким образом, приведенные данные литературы о взаимодействии ССК- и опиоидной систем в условиях действия морфина позволяют говорить о ССК как об «антиопиоидном» пептиде. Кстати, еще в 1995 г. F. Cesselin предложил заменить термин *антиопиоидные пептиды* в отношении ССК, нейропептида FF (NPFF) и пептидов, ингибирующих образование меланина (MIF-related peptides), на термин *опиоидные модулирующие пептиды*, так как в спектре фармакологической активности этих пептидов наблюдаются как «антиопиоидные», так и «опиоидподобные» эффекты [54]. Действие этих пептидов опосредуется взаимодействием со своими специфическими рецепторами, за исключением MIF-related peptides, которые являются еще и частичными агонистами ОР. К опиоидным модулирующим пептидам относят и опиоидные пептиды динорфин и ноцицептин, так как они обладают антиопиоидной активностью [55].

ССК, а точнее его биологически активные фрагменты (сульфатированный октапептид, ССК-8S, и тетрапептид, ССК-4), обнаруживаются в коре больших полушарий, гипоталампе, базальных ганглиях, гипоталамусе, околоводопроводном сером веществе и в спинном мозге [12]. Самая высокая концентрация ССК регистрируется во фронтальной коре, которая контролирует не только когнитивные функции и поведение, но и эмоциональный компонент боли у человека [56]. В некоторых нейронах фронтальной коры ССК сосуществует вместе с опиоидными пептидами [57].

Подобно другим нейромедиаторам, освобождение ССК из пресинаптического окончания происходит путем Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза [58]. После связывания с постсинаптическими или пресинаптическими ССК-рецепторами пептид инактивируется под действием мембрано-связанной изоформы трипептидилпептидазы II [59].

В доступной нам литературе встречаются противоречивые сообщения о влиянии морфина на высвобождение ССК. Аппликация раствора морфина (10 мкг/10 мкл) на спинной мозг сопровождается увеличением уровня внеклеточного ССК в задних рогах спинного мозга [60], вероятно, в результате высвобождения пептида из ССК-содержащих интернейронов желатинозной субстанции и губчатого вещества. Еще в большей степени увеличивалось содержание внеклеточного ССК в задних рогах спинного мозга при введении морфина в дозе 10 мг/кг в спинномозговой канал и при этом отмечалось снижение числа μ -ОР. Наблюдаемый эффект морфина в обоих случаях полностью обращался введением налоксона. Эти результаты, по мнению авторов, позволяют предполагать, что высвобождение под действием морфина ССК в задних рогах спинного мозга происходит при активации μ -ОР. Действительно, у крыс в 66% нейронов задних рогов спинного мозга, содержащих ССК, обнаруживаются μ -ОР, а в 40% нейронов, на мембране которых локализованы μ -ОР, содержится ССК [14].

Вместе с тем, встречаются и другие данные, согласно которым индуцируемое однократным введением морфина высвобождение ССК в задних рогах спинного мозга полностью блокируется налтриндолом, антагонистом δ -ОР и не блокируется антагонистами, ни μ -ОР (СТОР),

ни κ -ОР (пог-BNI) [61]. Кроме того, было показано, что введение агониста δ -ОР, BW373U86, в спинномозговой канал вызывает увеличение уровня ССК, тогда как введение селективного агониста μ -ОР, ДАГО, не изменяет содержание ССК в задних рогах спинного мозга.

Сообщается и об увеличении уровня ССК в прилежащем ядре при однократном введении морфина в дозе 5 мг/кг [62]. В то же время, при однократном введении морфина в дозе 10 мг/кг не было обнаружено изменений уровня ССК в спинном мозге, фронтальной коре, гипоталампе, гипоталамусе, среднем и продолговатом мозге [63]. Правда, при этом отмечалось увеличение содержания ССК mPNC в спинном мозге и гипоталамусе. При хроническом введении морфина наблюдалось более существенное увеличение уровня ССК mPNC в спинном мозге и гипоталамусе. В отличие от острого введения морфина, при хроническом введении наркотика увеличивалось содержание ССК mPNC в продолговатом мозге, а также возрастание уровня ССК в спинном мозге, гипоталамусе и продолговатом мозге.

Не удалось обнаружить изменений в содержании ССК и ССК mPNC во фронтальной коре при 3-дневной подкожной имплантации животным капсулы, содержащей 75 мг наркотика/кг веса животного, но уровень внеклеточного ССК у морфинизированных животных был намного выше, чем у контрольных крыс [64]. На основании этих результатов авторы высказывают предположение об активации ССК-ергической нейротрансмиссии во фронтальной коре при субхроническом введении морфина. Но следует заметить, что увеличение внеклеточного содержания ССК наблюдается на фоне отсутствия изменений уровня ССК mPNC и ССК и, следовательно, синтеза ССК в нейронах фронтальной коры. Возможно, увеличение внеклеточного содержания ССК во фронтальной коре обусловлено активацией синтеза и высвобождения ССК из нейронов, тела которых локализованы в других структурах мозга, а аксоны проецируются во фронтальную кору.

Эффект морфина при субхроническом режиме его введения на содержание ССК обращался налоксоном, но наиболее значительное снижение уровня внеклеточного содержания ССК во фронтальной коре наблюдалось при введении антагонистов δ -ОР (NTB и BNTX). При используемом режиме введения морфина у крыс формировалась толерантность к анальгетическому эффекту морфина. Это, по-видимому, указывает на роль внеклеточного ССК фронтальной коры в механизмах развития толерантности к морфину и на вовлеченность в этот процесс в большей степени δ -ОР, чем μ -ОР. Кстати, еще раньше некоторые исследователи сообщали, что блокирование δ -ОР предотвращало формирование у животных не только толерантности к морфину, но и зависимости от наркотика [65].

Механизм, лежащий в основе изменения эффектов морфина под действием ССК, является предметом пристального исследования на протяжении последних 15 лет. Еще в 1993 г. было показано, что ССК-8S в широком диапазоне концентраций ингибирует связывание меченного тритием налоксона с ОР в мозге крыс, что выражается в уменьшении числа ОР на фоне увеличения константы диссоциации [66]. Уменьшал сродство меченного тритием эторфина к ОР и гуанозин-5'-0-3(3-тиотрифосфат), один из вторичных внутриклеточных посредников, и этот эффект в значительной степени снижался в присутствии ССК-8S. На основании полученных данных авторы выдвинули предположение, что ССК-8S ингибирует связывание лигандов ОР как на рецепторном, так и на пострецепторном уровнях. В первом случае

действие ССК-8S проявляется в снижении числа и аффинности ОР, а механизм действия пептида, скорее всего, связан с изменением конформации рецепторного белка ОР после связывания ССК-8S со специфическими рецепторами. Во втором случае действие ССК-8S проявляется, по-видимому, в подавлении процесса спаривания рецепторного белка ОР с G-белками. ССК-8S, как отмечалось выше, является смешанным агонистом ССК1/ССК2-рецепторов, и его негативный эффект на опиоидную систему проявляется посредством активации обоих типов ССК-рецепторов.

Ряд исследователей, пытаясь доказать роль ССК2-рецепторов в регуляции опиоидной системы, использовали мышей, «нокаутных» по гену, кодирующему синтез ССК2-рецептора [67]. У мутантных мышей в сравнении с мышами дикого типа регистрировалось увеличение спонтанной и индуцируемой морфином или ингибитором энкефалиназы (RB 101) двигательной активности, и этот эффект обращался налоксоном. Помимо этого, у мутантных мышей в тесте hot-plate наблюдалась гипералгезия, которая полностью предотвращалась предварительным введением МК-108 (антагониста NMDA-рецепторов) и частично при введении налоксона, а анальгетический эффект морфина и RB 101 был менее выражен, чем у мышей дикого типа. И, наконец, при хроническом введении морфина у мутантных мышей был более выраженным синдром отмены морфина, провоцируемый введением налоксона. Особый интерес вызывают данные, согласно которым у мутантных мышей связывающая активность ОР в тканях целого мозга (при исключении мозжечка) была такой же, как и у мышей дикого типа. При активации μ - и δ -ОР селективными агонистами у мышей дикого типа наблюдалось уменьшение активности аденилатциклазы, в то время как у мутантных животных, напротив, активность аденилатциклазы возрастала наиболее значимо при активации μ -ОР.

Отсутствие изменений связывающей активности ОР в тканях целого мозга мутантных мышей не означает, что подобная ситуация наблюдается и в отдельных структурах мозга. Действительно, с помощью радиорецепторного анализа, используя в качестве лиганда смешанный агонист μ - и δ -ОР, ^3H -дипренорфин, у мышей, лишенных ССК2-рецепторов, удалось обнаружить увеличение плотности ОР в стриатуме на фоне падения сродства лиганда к ОР [68].

В коре больших полушарий у мутантных мышей, напротив, отмечалось увеличение сродства ^3H -дипренорфина к ОР при отсутствии изменений числа ОР. Как считают авторы, падение сродства лиганда к ОР в стриатуме мутантных мышей может быть обусловлено увеличением уровня эндогенных опиоидных пептидов.

Но, во-первых, у мутантных мышей в стриатуме наблюдалась сниженная экспрессия гена, кодирующего синтез препроэнкефалина, предшественника энкефалина, который является лигандом δ -ОР. Правда, при этом у мутантных мышей в стриатуме отмечалась повышенная экспрессия гена, кодирующего синтез μ -ОР.

Во-вторых, в отличие от стриатума в коре больших полушарий у мутантных мышей отмечалось увеличение сродства ^3H -дипренорфина к ОР. По-видимому, «нокаут» гена, кодирующего синтез ССК2-рецепторов, различным образом влияет на связывающую активность ОР в разных структурах мозга. Если объяснения изменений связывающей активности ОР в структурах мозга мутантных мышей вызывают некоторые вопросы, то заключение, к которому приходят В. Pommier et al. (2002) и К. Runkorg et al. (2003), анализируя полученные результаты, оспаривать трудно. Со-

гласно этому заключению, ССК2-рецепторы играют важную роль в регуляции опиоидной системы, а, возможно, и в механизмах формирования опиоидной зависимости.

При сопоставлении результатов, полученных на мутантных мышях, с ранее представленными данными обращает внимание, что при «выключении» гена, кодирующего синтез ССК2-рецепторов, у животных снижен анальгетический эффект морфина и более выражен синдром отмены морфина. При блокаде ССК2-рецепторов у мышей дикого типа, напротив, наблюдаются потенцирование анальгетического эффекта морфина и снижение выраженности синдрома отмены морфина.

Взаимодействие между ССК- и опиоидной системами в регуляции боли и различных эффектов хронического введения морфина позволило выдвинуть две идеи. Согласно первой, обсуждается поиск эффективных средств лечения опиоидной наркомании среди соединений, корригирующих опиатную рецепцию [10]. Одно из таких соединений, созданное путем модификации эндогенного ССК-4, с выраженной селективностью к ССК1-рецепторам при введении на фоне морфинизации частично препятствовало развитию толерантности к анальгетическому эффекту морфина и практически в 2 раза снижало формирование физической зависимости от морфина [69, 70]. Введение этого пептида в период длительной отмены морфина приводило к снижению суточной дозы потребления морфина у животных с физической опиоидной зависимостью, что позволяет рассматривать пептид в качестве потенциального средства подавления влечения к морфину в период ремиссии и предупреждения возникновения рецидивов заболевания.

Особый интерес вызывают данные, согласно которым введение пептида, предшествующее введению морфина, предотвращало инициируемое морфином снижение числа μ -рецепторов в стриатуме и вызывало увеличение числа δ -рецепторов в стриатуме и во фронтальной коре. При отмене морфина обращающий эффект пептида в отношении μ -рецепторов наблюдался в обеих структурах мозга, при этом связывающая активность δ -рецепторов не изменялась [71]. Кроме того, было показано, что при сочетанном введении пептида и морфина, а также в период отмены препаратов, у животных наблюдалось снижение форсколин-индуцированного уровня ц-АМФ в гипоталамусе, наиболее выраженное в период отмены морфина. Следует отметить, что снижение форсколин-индуцированного уровня ц-АМФ свидетельствует об отсутствии десенситизации ОР. С этих позиций можно обсуждать способность пептида препятствовать десенситизации ОР в одной из главных структур мозга, ответственной за регуляцию эмоций, мотиваций и влечений, которые являются важными компонентами, определяющими поведение человека. Нарушения именно этих поведенческих составляющих лежат в основе многих психических расстройств, в том числе и зависимости от ПАВ.

Согласно второй идее, эффективными лекарственными средствами лечения хронической боли и опиоидной наркомании могут стать соединения, имеющие несколько мишеней действия, а именно, одновременно обладающие сродством к ССК- и опиоидным рецепторам. В последнее время появились сообщения о создании пептидных соединений, которые одновременно являются агонистами μ - и δ -ОР и антагонистами ССК1/ССК2-рецепторов, правда, без описания фармакологической активности в условиях хронического введения морфина [72]. Поэтому оценка этих соединений как потенциальных средств лечения опиоидной наркомании преждевременна.

Таким образом, анализ представленных данных литературы свидетельствует, что взаимодействие ССК- и опиоидной систем в условиях действия морфина является предметом пристального внимания и интенсивного изучения. Некоторые вопросы и, прежде всего, механизм этого взаимодействия остаются в известной степени открытыми. Но уже на данном этапе исследований можно обсуждать вовлеченность ССК-системы в формирование толерантности и зависимости от морфина, а лиганды ССК-рецепторов рассматривать в качестве принципиально новых лекарственных средств лечения опиоидной наркомании.

Список литературы

1. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Распространенность наркоманий и токсикоманий в России // Наркомании в России — угроза национальной безопасности страны. — М., 2005. — С. 68—80.
2. Williams J.T., MacDonald J.C., Manzoni O.C. Cellular and Synaptic adaptation mediating opioid dependence // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — P. 299—343.
3. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // *Вопр. наркологии.* — 1995. — №2. — С. 27—31.
4. Nutt D.J. Addiction: brain mechanisms and their treatment implications // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 31—36.
5. Koob G.F., Roberts A.J., Schulteis G. et al. // *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.* — 1998. — Vol. 22. — P. 3—8.
6. Goldstein A., Naido A. Multiple opioid receptor: ligand selectivity profiles and binding site signatures // *Mol. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 36. — P. 265—272.
7. Mansour A., Fox C.A., Akil H., Watson S.J. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications // *Trends Neurosci.* — 1995. — Vol. 18. — P. 22—29.
8. Darland T., Heinricher M.M., Grandy D.K. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more // *Trend. Neurosci.* — 1998. — Vol. 21. — P. 215—221.
9. Pan Y.X., Xu J., Bolan et al. Identification and characterization of three new alternatively spliced μ -opioid receptor isoforms // *Mol. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 56. — P. 396—403.
10. Blake A.D., Bot G., Freeman J.C. et al. Differential opioid agonist regulation of the mouse μ opioid receptor // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 782—790.
11. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 301 с.
12. Wiesenfeld-Hallin Z., de Araujo Lucas G., Alster P. et al. Cholecystokinin/opioid interaction // *Brain Res.* — 1999. — Vol. 848. — P. 78—89.
13. Noble F., Derrien M., Rogues B.P. Modulation of opioid antinociception by CCK at the supraspinal level: evidence of regulatory mechanisms between CCK and enkephalin systems in the control of pain // *Br. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 109. — P. 1064—1070.
14. Zhang X., de Araujo Lucas G., Elde R. et al. Effect of morphine on cholecystokinin and μ -opioid receptor-like immunoreactivities in rat spinal dorsal horn neurons after peripheral axotomy and inflammation // *Neuroscience.* — 2000. — Vol. 95. — P. 197—207.
15. Blanke S.E., Johnsen A.H., Rehfeld J.F. N-terminal fragments of intestinal cholecystokinin — evidence for release of CCK-8 by cleavage on the carboxyl side arg (74) of proCCK. Regul // *Peptides.* — 1993. — Vol. 46. — P. 575—582.
16. Beinfeld M.C., Palkovits M. Distribution of cholecystokinin in the hypothalamus and the limbic system of the rat // *Neuropeptides.* — 1981. — Vol. 2. — P. 123—129.
17. Wank S.A. Cholecystokinin receptors // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. 628—646.
18. Innis R.B., Snyder S. Distinct cholecystokinin receptors in brain and pancreas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1986. — Vol. 77. — P. 6917—6921.
19. Roerig S.C., Williams C.L., Hruby V.J. et al. Inhibition of adenylate cyclase activity by the cholecystokinin analog SNF 9007 in neuroblastoma glioma NG108-15 hybrid cells // *Regul. Pept.* — 1996. — Vol. 61. — P. 51—56.
20. Smeets R.L., Fouraux M.A., Pouwels W. et al. Mutational analysis of the potential phosphorylation sites for protein kinase C on the CCK(A) receptor // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 124. — P. 935—945.
21. Itoh S., Katsuura G., Maeda Y. Caerulein and cholecystokinin suppress κ -endorphin-induced analgesia in the rat // *Eur. J. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 80. — P. 421—425.
22. Faris P.L., Komisaruk B., Watkins L.R., Mayer D.J. Evidence for the neuropeptide cholecystokinin as an antagonist of opiate analgesia // *Science.* — 1983. — Vol. 219. — P. 310—312.
23. Suberg S.N., Culhane E.S., Carstens E., Watkins L.R. The potentiation of morphine-induced inhibition of spinal transmission by proglumide, a putative cholecystokinin antagonist // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1985. — Vol. 448. — P. 660—662.
24. Li Y., Han J.S. Cholecystokinin-octapeptide antagonizes morphine analgesia in periaqueductal gray of the rat // *Brain Res.* — 1989. — Vol. 480. — P. 105—110.
25. Ding X.Z., Fan S.G., Zhou J.P., Han J.S. Reversal of tolerance to morphine but no potentiation of morphine-induced analgesia by antiserum against cholecystokinin octapeptide // *Neuropharmacology.* — 1986. — Vol. 25. — P. 1155—1160.
26. Friedrich A.E., Gebhart G.F. Effects of spinal cholecystokinin receptor antagonists on morphine antinociception in a model of visceral pain in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 292. — P. 538—544.
27. Felicio L.F., Mazzini B.K., Cacheiro R.G. et al. Stimulation of either cholecystokinin receptor subtype reduces while antagonists potentiate or sensitize a morphine-induced excitatory response // *Peptides.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1299—1304.
28. Stanfa L., Dickenson A., Xu X.J., Wiesenfeld-Hallin Z. Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1994. — Vol. 15. — P. 65—66.
29. Zarrindast M.R., Zabihi A., Rezayat M. et al. Effects of caerulein and CCK antagonists on tolerance induced to morphine antinociception in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1997. — Vol. 58. — P. 173—178.
30. Williams C.L., Rosenfeld G.C., Burks T.F. Cholecystokinin-induced antinociception is not blocked by CCK-A or CCK-B receptor antagonists // *Peptides.* — 1997. — Vol. 18. — P. 409—414.
31. Valverde O., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P., Maldonado R. The CCK_B antagonist PD-134,308 facilitates rewarding effects of endogenous enkephalins but does not induce place preference in rats // *Psychopharmacology.* — 1996. — Vol. 123. — P. 119—126.
32. Smadja C., Maldonado R., Turcaud S. et al. Opposite role of CCK_A receptors in the modulation of endogenous enkephalin antidepressant-like effects // *Psychopharmacology.* — 1995. — Vol. 120. — P. 400—408.
33. Hernandez F., Fuentes J.A., Fournie-Zaluski M.C. et al. Antidepressant-like effects of CCK(B) receptor antagonists: involvement of the opioid system // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 318. — P. 221—229.
34. Maldonado R., Valverde O., Ducos B. et al. Inhibition of morphine withdrawal by the association of RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism, and CCK_B antagonist pd-134,308 // *Br. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 114. — P. 1031—1039.
35. Zarrindast M.R., Malekzadeh A., Rezayat M., Ghazi-Khansari M. Effects of cholecystokinin receptor agonist and antagonists on morphine dependence in mice // *Pharmacol. Toxicol.* — 1995. — Vol. 77. — P. 360—364.
36. Kayser V., Idanpaann-Hekkila J.J., Christensen D., Guilbaud G. The selective cholecystokinin B receptor antagonist L-365,260 diminishes the expression of naloxone-induced morphine withdrawal symptoms in normal and neuropathic rats // *Life Sci.* — 1998. — Vol. 62. — P. 947—952.
37. Valverde O., Roques B.P. Cholecystokinin modulate the aversive component of morphine withdrawal syndrome in rats // *Neuroscience Letters.* — 1998. — Vol. 244. — P. 37—40.
38. Patel S., Chapman K.L., Heald A. et al. Measurement of central nervous system activity of systemically administered CCK_B receptor antagonists by ex vivo binding // *Eur. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 252. — P. 237—244.
39. Okubo T., Harada S. Polymorphism of the CCK, CCRAR and CCKB genes: an association with alcoholism study // *J. Stud. Alcohol.* — 2001. — Vol. 62. — P. 413—421.
40. Higgins G.A., Nguyen P., Seller E.M. Morphine place conditioning is differentially affected by CCK_A and CCK_B receptor antagonists // *Brain Res.* — 1992. — Vol. 572. — P. 208—215.

41. Higgins G.A., Joharchi N., Wang Y. et al. The CCRA receptor antagonist devazepide does not modify opioid self-administration or drug discrimination: comparison with the dopamine antagonist haloperidol // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 640. — P. 246–254.
42. Vassar E., Harro J., Pold A. et al. Differential involvement of CCK_A and CCK_B receptor in the regulation of locomotory activity in mice // *Psychopharmacology.* — 1991. — Vol. 105. — P. 393–399.
43. Hernando F., Fuentes J.A., Roques B.P., Ruiz-Gayo M. The CCK_B receptors antagonist, L-365,260, elicits antidepressant-type effects in the forced-swim test in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 261. — P. 257–263.
44. Lu L., Huang M., Ma L., Li J. Different role of cholecystokinin (CCK)-A and (CCK)-B receptors in relapse to morphine dependence in rats // *Behav. Brain. Res.* — 2001. — Vol. 120. — P. 105–110.
45. Motta V., Brando M.L. Aversive and antiaversive effects of morphine in the dorsal periaqueductal grey of rats submitted to the elevated plus-maze test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1993. — Vol. 44. — P. 119–125.
46. Koks S., Soosaar A., Voikar V. et al. BOC-CCK-4, CCK (B) receptor agonist, antagonizes anxiolytic-like action of morphine in elevated plus-maze // *Neuropeptides.* — 1999. — Vol. 33. — P. 63–69.
47. Koks S., Soosaar A., Voikar V. et al. Opioid antagonist naloxone potentiates anxiogenic-like action of cholecystokinin agonists in elevated plus-maze // *Neuropeptides.* — 1998. — Vol. 32. — P. 235–240.
48. Tsuda M., Suzuki T., Misawa M., Nagase H. Involvement of the opioid system in the anxiolytic effect of diazepam in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 307. — P. 7–14.
49. Koks S., Mannisto P.T., Bourin M. et al. Cholecystokinin-induced anxiety in rats: relevance of pre-experimental stress and seasonal variations // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2000. — Vol. 25. — P. 33–42.
50. Wiertelak E.P., Maier S.F., Watkins L.R. Cholecystokinin anti-analgesia: safety cues abolish morphine analgesia // *Science.* — 1992. — Vol. 256. — P. 830–833.
51. Lavigne G.J., Millington W.R., Mueller G.P. The CCK-A and CCK-B receptor antagonists, devazepide and L-365,260, enhance morphine antinociception only in non-acclimated rats exposed to novel environment // *Neuropeptides.* — 1992. — Vol. 21. — P. 119–129.
52. Benedetti F., Amanzio M., Casadio C. et al. Blockade of nocicebo hyperalgesia by cholecystokinin antagonist proglumide // *Pain.* — 1997. — Vol. 71. — P. 135–140.
53. Condore-Civiale M.A., Courteix C., Fialip J. et al. Spinal effect of the cholecystokinin-B receptor antagonist CI-988 on hyperalgesia, allodynia and morphine-induced analgesia in diabetic and mononeuropathic rats // *Pain.* — 2000. — Vol. 88. — P. 15–22.
54. Cesselin F. Opioid and anti-opioid peptides // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 9. — P. 409–433.
55. Mollereau C., Roumy M., Zajac J.M. Opioid-modulating peptides: mechanism of action // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 5. — P. 341–355.
56. Di Piero V., Ferracuti S., Sabatini U. et al. A cerebral blood flow study on tonic pain activation in man // *Pain.* — 1994. — Vol. 56. — P. 167–173.
57. Gall C., Lauterborn J., Burks D., Seroogy K. Co-localisation of enkephalin and cholecystokinin in discrete areas of rat brain // *Brain Res.* — 1987. — Vol. 403. — P. 403–408.
58. Hens J.J., De Wit M., Ghijsen W.E. et al. Role of calcineurin in Ca²⁺-induced release of catecholamines and neuropeptides // *J. Neurochem.* — 1998. — Vol. 71. — P. 1978–1986.
59. Rose C., Vargas F., Facchinetti P. et al. Characterization and inhibition of cholecystokinin-inactivating serine peptidase // *Nature.* — 1996. — Vol. 380. — P. 403–409.
60. Lucas G.A., Alster P., Brodin E., Wiesenfeld-Hallin Z. Differential release of cholecystokinin by morphine in the spinal cord // *Neurosci. Lett.* — 1998. — Vol. 245. — P. 13–16.
61. Gustafsson H., Afrah A.W., Stiller C.O. Morphine-induced in vivo of spinal cholecystokinin is mediated by delta-opioid receptors — effect of peripheral axotomy // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 78. — P. 55–63.
62. Hamilton M.E., Redondo J.L., Freeman A.S. Overflow of dopamine and cholecystokinin in rat nucleus accumbens in response to drug administration // *Synapse.* — 2000. — Vol. 38. — P. 238–242.
63. Ding X.Z., Bayer B.M. Increase of CCK mRNA and peptide in different brain areas following acute and chronic administration of morphine // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 15. — P. 139–144.
64. Becker C., Pohl M., Thiebot M.H. et al. Delta-opioid receptor-mediated increase in cortical extracellular levels of cholecystokinin-like material by subchronic morphine in rats // *Neuropharmacology.* — 2000. — Vol. 39. — P. 161–171.
65. Fundytus M.E., Schiller P.W., Shapiro M. et al. Attenuation of morphine tolerance and dependence with the highly selective delta-opioid receptors antagonist TIPP // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 286. — P. 105–108.
66. Zhang L., Wang X., Han J. Modification of opioid receptors and uncoupling of receptors from G proteins as possible mechanisms underlying suppression of opioid binding by cholecystokinin octapeptide // *Clin. Med. Sci. J.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1–4.
67. Pommier B., Beslot F., Simon A. et al. Deletion of CCK2 receptor in mice results in an upregulation of the endogenous opioid system // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 2001–2011.
68. Runkorg K., Veraksits A., Kurrinkoff K. et al. Distinct changes in the behavioural effects of morphine and naloxone in CCK2 receptor-deficient mice // *Behavioural Brain Research.* — 2003. — Vol. 144. — P. 125–135.
69. Проскурякова Т.В., Петриченко О.Б., Панкратова Н.В., Шохонова В.А. Влияние аналога тетрапептида холецистокинина на аналгетический эффект морфина // *Нейрохимия.* — 2003. — Т. 20, №1. — С. 28–34.
70. Проскурякова Т.В., Петриченко О.Б., Панкратова Н.В. и др. Оценка эффективности использования аналога тетрапептида холецистокинина у животных для подавления влечения к морфину и снижения тяжести физической зависимости от него // *Рос. психiatr. журнал.* — 2003. — №6. — С. 55–58.
71. Анохина И.П., Проскурякова Т.В., Беспалова Ж.Д. и др. Влияние аналога тетрапептида холецистокинина на опиоидную рецепцию в условиях острого и хронического введения морфина // *Биоорганическая химия.* — 2006. — Т. 32, №3. — С. 285–292.
72. Lee Y.S., Agnes R.S., Badghisi H. et al. Design and synthesis of novel hydrazide-linked bifunctional peptides as delta/mu opioid receptor agonists and CCK-1/CCK-2 receptor antagonists // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 1773–1780.

INTERACTION OF CHOLECYSTOKININ AND OPIOID SYSTEMS UNDER MORPHINE ADMINISTRATION

SHOKHONOVA V.A.

Researcher, Laboratory of Radioreceptor Researches, National Research Center on Addictions, Federal Agency on Healthcare and Social Development, Moscow

PETRICHENKO O.B.

PhD, Senior Researcher, Laboratory of Radioreceptor Researches, National Research Center on Addictions, Federal Agency on Healthcare and Social Development, Moscow

PROSKURYAKOVA T.V.

Dr.biol.sci., Head of Laboratory of Radioreceptor Researches, National Research Center on Addictions, Federal Agency on Healthcare and Social Development, Moscow

The experimental data examining the influence of cholecystokinin receptor ligands on analgesic and reinforcing effects of acute and chronic morphine administration, on tolerance, the withdrawal syndrome and morphine craving are analyzed in the review. Mechanism of cholecystokinin and opioid systems interaction under opiate dependence are discussed. This review evaluates the possibility of using cholecystokinin receptor ligands for preventive and treatment of opiate addiction.