

Взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем при формировании толерантности к антиноцицептивным эффектам флуоксетина и применение малых доз налоксона с целью ее подавления

ЛИТВИНОВА С.В.

к.б.н., в.н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова;
ФГУ Национальный научный центр наркологии (ННЦН) Росздрава, Москва
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Биологический факультет МГУ,
Кафедра высшей нервной деятельности, e-mail: slitv08@mail.ru;
119002, Москва, М.Могильцевский пер., 3, тел.: (499)241-0603

АРИСТОВА В.В.

к.б.н., н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

КАЛЮЖНЫЙ А.Л.

к.б.н., н.с. кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ШУЛЬГОВСКИЙ В.В.

д.б.н., зав. кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

ТЕРЕБИЛИНА Н.Н.

к.м.н., ст.н.с. лаб. биохимии ННЦН Росздрава, Москва

ПАНЧЕНКО Л.Ф.

д.м.н., профессор, академик РАМН, зав. лабораторией биохимии ННЦН Росздрава, Москва

Исследовалось влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) — флуоксетина на динамику порогов термонотицептивных реакций как одного из важнейших маркеров состояния эндогенной опиоидной системы. Было выявлено, что под влиянием флуоксетина наблюдается антиноцицептивный эффект, выраженный в статистически достоверном повышении латентных периодов реакции отведения хвоста (ЛП РОХ) у экспериментальных животных в ответ на предъявление термального ноцицептивного раздражителя. Однако было установлено, что при длительном применении этого препарата формируется толерантность к его действию и антиноцицептивный эффект не проявляется, несмотря на увеличение дозы флуоксетина. В то же время в качестве препарата из класса СИОЗС флуоксетин может быть использован как эффективное средство коррекции нарушений мотивационного поведения, психоэмоциональной сферы и когнитивных функций, входящих в симптомокомплекс наркотических заболеваний и требующих длительного применения. В связи с этим во второй части работы исследовалась возможность подавления толерантности к действию флуоксетина малыми дозами налоксона (0,2 мг/кг). Полученные результаты показали, что налоксон, проявляющий в данной дозе свойства ингибитора энкефалиназной активности, эффективно подавляет толерантность к действию флуоксетина и это совместное влияние через взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем может обуславливать его эффективность в достижении длительных ремиссий в наркологии.
Ключевые слова: флуоксетин, антиноцицепция, налоксон, эндогенная опиоидная система

Введение

Хорошо известно, что сложный симптомокомплекс наркотических заболеваний человека, включающий в себя нарушение мотивационного поведения, психоэмоциональной сферы, когнитивных функций и патологии в работе практически всех жизненно важных функциональных систем организма является результатом тесного взаимодействия нейронального и нейрохимического субстратов этих систем. Наибольшее значение имеет взаимодействие нейромедиаторных и эндогенной опиоид-

ной систем как при формировании наркомании, так и при разработке способов коррекции с применением тех или иных фармакологических препаратов. Подавление отдельных симптомов заболевания не может привести к длительной, стабильной ремиссии. Успешность направленной, патогенетически обоснованной терапии зависит от способов коррекции, включающих возможность воздействия на совокупность указанных нарушений в работе функциональных систем. Подобный подход может быть осуществлен при комплексном изучении на экспериментальных моделях влияния применяемых фармакологичес-

ких препаратов на взаимодействие нейромедиаторных и эндогенной опиоидной систем, которые контактируют на уровне пре- и постсинаптических образований, а опиоидные пептиды могут быть модуляторами синаптической передачи [1]. Эффективность СИОЗС, в частности флуоксетина, в связи с возможностью коррекции психоэмоциональных состояний показана в последние годы на новых современных экспериментальных моделях депрессий, связанных, например, с неожиданным отсутствием подкрепления или его сокращением [15], ассоциируемых с клиническими случаями возникновения депрессий в связи с проблемами разрешения трудностей в жизни, включая расстройства и переживания. На модели стресс-индуцированного социального избегания (крысы) также показана высокая эффективность флуоксетина в дозах 1, 3, 5 мг/кг для устранения беспокойства, без влияния на двигательную активность в тесте «открытое поле» [13]. Кроме того, показана новая роль флуоксетина как протектора апоптоза и активатора экспрессии гена *c-Fos* [9], а также его роль в восстановлении нейропластичности в гиппокампальных структурах [7] и увеличении синтеза нейротрофического фактора мозга с сохранением эффекта на протяжении 6 недель при использовании низких доз флуоксетина (0,67 мг/кг) [31]. Таким образом, данные литературы и наши собственные данные, опубликованные ранее [5], свидетельствуют о высокой эффективности флуоксетина при коррекции психоэмоциональной сферы и когнитивных функций. Обращает на себя внимание факт использования в приведенных исследованиях низких доз препарата, на что в нашем предыдущем исследовании было обращено особое внимание, так как обычно используемые высокие дозы препарата (15, 20 мг/кг) резко влияли на состояние животного, не давая возможности проводить эксперимент. Помимо этого нами установлено, что флуоксетин подавляет толерантность к действию морфина [5]. В последнее время появились сообщения, подтверждающие эти данные о применении флуоксетина для подавления толерантности и зависимости к действию морфина [21] и обращающие внимание на роль серотонинергической системы в этом процессе. Показана эффективность блокатора обратного захвата серотонина — венлафактина в подавлении синдрома отмены морфина [14]. Установлено, что ингибиторы обратного захвата серотонина, кроме уменьшения выраженности синдрома отмены у взрослых животных, могут уменьшать выраженность (без побочных эффектов) налоксонвызванного синдрома отмены у 5-дневных Спрэг—Дули крыс, рожденных от животных, получавших морфин в течение недели до спаривания [30]. Авторами сделан вывод о перспективности применения ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении неонатального синдрома отмены. В последние годы СИОЗС (флуоксетин или циталопрам) нашли применение в клинике в качестве болеутоляющих средств [22].

Имеющиеся в литературе данные об участии серотонинергических механизмов мозга в реализации анальгетического эффекта опиатов достаточно многочисленны, но неоднозначны по интерпретации [11, 12, 28]. Предполагают, что серотонинергические механизмы оказывают влияние на формирование болевого порога у человека [24], а также антиноцицептивного эффекта анальгетиков [24, 25]. Анальгетический эффект морфина у крыс, ослабленный на фоне резерпина, может быть восстановлен системным введением 5-окситриптофана (5-ОТФ) — предшественника серотонина (5-окситриптамина, 5-ОТ) — или инъекциями серотонина в желудочки мозга [23], однако в опытах на мышах с оценкой анальгезии по Гафнеру эффект морфина удавалось восстановить введением L-ДОФА, но не 5-ОТ [16]. Анальгетический эффект морфина и аналога энкефалина усиливался после введения в желудочки мозга 5-ОТ и ослаблялся в условиях предварительного введения крысам резерпина. Ингибирование обратного захвата 5-ОТ с помощью хлоримипрамина также усиливало действие морфина и аналога энкефалина [12]. Доказательством важной модулирующей роли серотонинергических систем мозга в формировании морфиновой анальгезии служит то, что ингибитор синтеза 5-ОТ пара-хлорфенилаланин (п-ХФА) ослаблял анальгетический эффект морфина [25, 26, 27], а 5-ОТФ, вызывающий повышение содержания 5-ОТ в мозге, его усиливал [18]. 5-ОТ, введенный в лямбарное интратекальное пространство мозга крыс, вызывал анальгетический эффект, который зависел от дозы 5-ОТ и ослаблялся антагонистом серотонина метисергином [29]. Повреждение нисходящих серотонинергических путей спинного мозга с помощью 5,7-дигидрокситриптамина — нейротоксического яда, избирательно разрушающего нейроны, содержащие 5-ОТ, также вызывало снижение уровня 5-ОТ в спинном мозге и заметное уменьшение морфиновой анальгезии [10, 27]. В настоящее время антидепрессанты класса СИОЗС достаточно широко используются в терапии мигрени и нейропатической боли [20]. Показано, что их системное введение оказывает существенный антиноцицептивный эффект, однако это воздействие вело к формированию толерантности, в связи с чем они применялись короткий промежуток времени. Флуоксетин показывал существенный антиноцицептивный эффект в тейл-флик- и хот-плейт-тестах в экспериментах на животных, а также при корчах у крыс, вызванных уксусной кислотой. У животных с недостатком серотонина флуоксетин не показал антиноцицептивного эффекта. Авторы делают вывод о вовлечении в флуоксетинвызванную антиноцицепцию и центрального опиоидергического, и серотонинергических путей. Этот вывод соответствует высказанному нами мнению [5] о влиянии увеличения синтеза серотонина в структурах центральной нервной системы под действием флуоксетина [9] на эндогенную опиоидную систему. Как хорошо

известный антидепрессант флуоксетин используется в лечении депрессий, вызванных множеством различных факторов [8], и течение которых сопровождается сильными приступами боли. В указанной работе описан болеутоляющий эффект, который измерялся спустя 90 и 120 мин после введения флуоксетина в дозах 5, 10 и 20 мг/кг в экспериментах на животных. Антиноцицептивный эффект наблюдался при всех примененных дозировках, причем такой же степени выраженности как и применение препарата в дозе 5 мг/кг в комбинации с морфином.

Таким образом, приведенные данные литературы, а также наших собственных исследований, цитированных выше, указывают на то, что флуоксетин как препарат класса СИОЗС может быть использован как эффективное средство коррекции нарушений психоэмоциональной сферы, мотивационного поведения, когнитивных функций и болевого синдрома, входящих в симптомокомплекс наркологических заболеваний. Однако для этого требуется длительное его применение, помехой которому может быть эффект формирования толерантности. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было изучение динамики порогов термонцицептивных реакций (ТНЦР) как одного из важнейших маркеров состояния эндогенной опиоидной системы, при системном введении флуоксетина в течение длительного времени, а также исследование возможности подавления толерантности к его антиноцицептивному эффекту при применении малых доз налоксона, в которых он проявляет свойства ингибитора энкефалиназной активности [4, 3].

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на самцах крыс линии Wistar весом 250—280 г. Изучение динамики порогов ТНЦР проводилось с применением тейл-флик-теста на электронном автоматическом анальгезиметре. Экспериментальной группе животных (n = 10) первой серии ежедневно после измерения фоновых порогов термонцицептивных реакций (ЛП РОХ) вводился флуоксетин (10 мг/кг, внутривбрюшинно) в течение 26 опытных дней, на 27-, 28- и 29-й дни вводился флуоксетин в дозах 15 и 20 мг/кг и через 30 мин проводилось измере-

ние порогов. Животным контрольной группы (n=10) вместо налоксона вводилось эквивалентное количество 0,9%-ного NaCl. Животным второй экспериментальной серии (n = 10) с 1-го по 15-й дни вводился флуоксетин (10 мг/кг, внутривбрюшинно) а затем на 16-й день — после измерения фоновых порогов, введения флуоксетина и измерения порогов — вводился налоксон (Sigma, 3 мг/кг, внутривбрюшинно) и измерялись пороги после введения. В третьей серии экспериментов флуоксетин (10 мг/кг) вводился в течение 10 дней, начиная с 11-го дня: через 20 мин после введения флуоксетина (10 мг/кг) вводился налоксон в дозе 0,2 мг/кг и через 30 мин производилось измерение ЛП РОХ. Данная серия опытов продолжалась, как и первая, 29 дней.

При компьютерной статистической обработке результатов использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона — Манна — Уитни и теста Дункан (ANOVA-2).

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что при введении флуоксетина наблюдается статистически достоверное ($p < 0,001$) увеличение ЛП РОХ (антиноцицептивный эффект) в группе экспериментальных животных (от $9,6 \pm 0,1$ с в фоне до $13,5 \pm 0,2$ с после введения флуоксетина). В группе контрольных животных изменений порогов ТНЦР не наблюдалось (рис. 1). Однако начиная с 20-го дня в группе экспериментальных животных наблюдалось постепенное уменьшение антиноцицептивного эффекта и на 26-й день величины порогов ТНЦР перестали отличаться от фоновых значений (рис. 1), формировалась толерантность к действию флуоксетина. Увеличение дозы флуоксетина на 27—29-й дни до 15 мг/кг не изменяло величин порогов, которые до конца экспериментов оставались на уровне фоновых.

Таким образом, в этой части работы наше исследование подтвердило имеющиеся данные литературы и наши собственные о наличии антиноцицептивного эффекта флуоксетина. Кроме того, длительность проведения эксперимента позволила выявить феномен формирования толерантности к действию препарата, что весьма существенно при его клиническом использовании. Однако тот

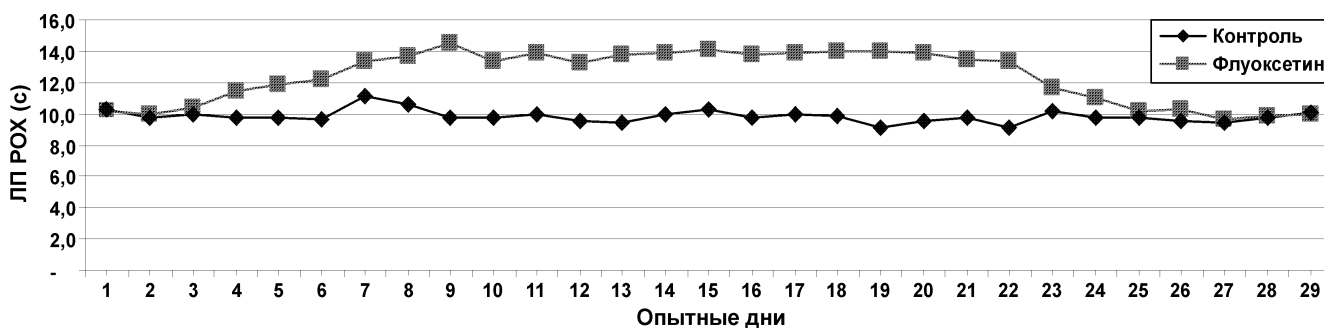


Рис. 1. Динамика порогов термонцицептивных реакций (ЛП РОХ) при введении флуоксетина на протяжении 29 опытных дней

факт, что увеличение дозы препарата не компенсирует сформированную толерантность, как это происходит при формировании толерантности к действию морфина, когда увеличение дозы ведет к проявлению обезболивания вплоть до формирования толерантности к новой дозе и так многократно вплоть до формирования зависимости, может свидетельствовать о различных механизмах этих процессов и можно было предполагать чисто серотонинергические механизмы, опосредованные через серотонинергическую систему регуляции болевой чувствительности [2] в случае с флуоксетином.

Для выяснения этого предположения во второй части работы нами было исследовано влияние налоксона как антагониста опиоидов в дозе 3 мг/кг на антиноцицептивные эффекты флуоксетина. Проводилось системное введение флуоксетина, а затем в точке его выраженного влияния на пороги ТНЦ-реакций животным после измерения ЛП РОХ вводился налоксон и через 30 мин после его введения измерялись пороги ТНЦР. Было установлено, что после введения налоксона в дозе 3 мг/кг пороги ТНЦ-реакций у всех исследованных животных экспериментальной группы уменьшились до уровня фоновых показателей и уровня порогов ТНЦР в контрольной группе (с $14,4 \pm 0,3$ с. до $9,5 \pm 0,2$ с — после введения налоксона ($p < 0,001$)) (рис. 2). Полученные в этой части работы данные подтвердили высказанные нами ранее предположения [5] о роли взаимодействия серотонинергической и эндогенной опиоидной систем в антиноцицептивном эффекте флуоксетина и дальнейшем формировании толерантности к его действию. Поскольку реакция на ноцицептивный раздражитель опосредуется через эндогенную антиноцицептивную систему, а пороги указанных реакций являются наиболее существенными маркерами состояния эндогенной опиоидной системы, можно предполагать, что системное введение СИОЗС, увеличивая синтез и содержание данного медиатора в структурах мозга [9], оказывает стимулирующее влияние на эндогенную опиоидную систему, активируя, в свою очередь, синтез эндогенных опиоидов. Это увеличение содержания эндогенных опиоидов и приводит к стойкому уве-

личению порогов ТНЦР, а в дальнейшем — к формированию толерантности.

Тест на применение налоксона как антагониста опиоидов всегда применяется для доказательства участия эндогенной опиоидной системы в проявлении антиноцицептивного эффекта препарата. В нашем исследовании этот тест доказал вовлечение опиоидной системы в антиноцицептивный эффект флуоксетина. Ранее считалось доказанным, что существует самостоятельный серотонинергический механизм регуляции болевой чувствительности, связанный с функциями центрального серого околопроводного вещества и ядрами шва ствола мозга, отличный от опиоидного механизма [2]. Однако в последние годы появились сообщения, которые, хотя и противоречивы в трактовке участия эндогенной опиоидной системы в механизмах антиноцицепции и влияния препаратов класса СИОЗС на подавление состояний морфинной толерантности и зависимости, обращают внимание на участие в этих процессах как серотонинергической, так и опиоидной систем. Так, в части работ [20, 22] в связи с недостаточностью знаний о механизмах действия антидепрессантов из класса СИОЗС, в частности флуоксетина, проведено исследование его антиноцицептивного эффекта с применением hot-plate- и tail-flick-тестов, в котором показан существенный антиноцицептивный эффект в обоих тестах. Этот эффект был чувствителен к блокаде налоксоном и налтрексоном. Однако у крыс с недостатком серотонина антиноцицептивный эффект отсутствовал. Авторами сделан вывод, что флуоксетинвызванная антиноцицепция вовлекает и центральный опиоидергический, и серотонинергические пути. Утверждается, что в связи с использованием СИОЗС в клинике как болеутоляющих средств, к которым формируется толерантность, их эффективность объясняется не только модуляцией серотонинергических путей, но и прямым или косвенным участием опиоидергических структур в этом эффекте. Описана эффективность применения флуоксетина в снижении морфинной толерантности и зависимости через модуляцию NO-cGMP(DA) серотонинергического пути [21].

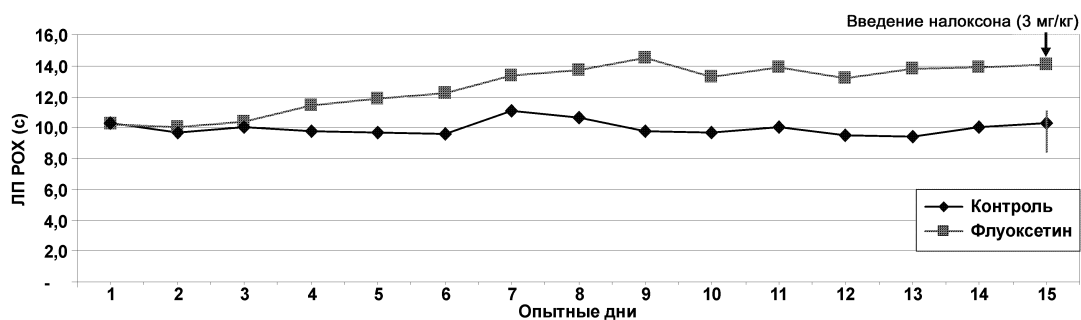


Рис. 2. Влияние налоксона (3 мг/кг) на пороги термонцицептивных реакций после системного введения флуоксетина

В противоположность этому в некоторых работах с использованием селективных и высокоселективных ИОЗС — флуоксетина, флувоксамина, циталопрама и эсциталопрама — проводилось сравнение их антиноцицептивных свойств [19]. Утверждается, что флуоксетин, флувоксамин и циталопрам вызывали только слабый антиноцицептивный эффект, не опосредованный через опиоидные механизмы, так как не подавлялся налоксоном, а эсциталопрам не обладал антиноцицептивными свойствами.

Выявленное нами взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем в формировании толерантности к действию флуоксетина послужило основанием к проведению третьей части исследования с целью разработки способа подавления толерантности к действию флуоксетина для возможности его длительного применения в клинике. Опираясь на данные наших предыдущих исследований [3, 4] в третьей части работы изучалось влияние малых доз налоксона, в которых он проявляет свойства ингибитора энкефалиназной активности, на формирование толерантности к действию флуоксетина. Животным в течение 10 дней вводился флуоксетин, а с 11-го дня экспериментов через 30 мин после инъекции флуоксетина ежедневно вводился налоксон в дозе 0,2 мг/кг. Такое сочетанное введение препаратов осуществлялось до конца экспериментальной серии (до 29-го дня) с ежедневным измерением порогов ТНЦР. Показано, что малые дозы налоксона эффективно подавляют толерантность к действию флуоксетина, причем пороги ТНЦР после введения налоксона и флуоксетина были даже несколько выше, чем при введении только флуоксетина, как у животных данной серии до сочетанного введения, так и в первой серии экспериментов. Формирования толерантности не происходило на протяжении всего экспериментального периода (рис. 3).

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что успешность патогенетически обоснованной терапии наркологических заболеваний зависит от эффективности комплексного воздействия на функциональные системы, вовлеченные в формирование симптомокомплекса заболевания, наибольшее значение при этом

имеет необходимость направленного влияния на взаимодействие нейромедиаторных и эндогенной опиоидной систем.

На необходимость комбинационной терапии указывает и работа [17], выполненная на трех линиях предпочитающих алкоголь крыс, в которой выявлено, что инъекции налтрексона, флуоксетина и аналога ГА-0910 по отдельности не изменяли существенно потребление пищи, воды или потребление алкоголя, тогда как сочетанное их применение в тех же дозах приводило к длительному эффекту подавления потребления алкоголя, не затрагивая потребление пищи. Авторы делают вывод, что комбинационная терапия, разработанная для одновременного воздействия на серотонинергические, дофаминергические и опиоидергические системы, может эффективно уменьшить потребление алкоголя даже тогда, когда дозы препаратов в смеси относительно низки и неэффективны, если применяются по отдельности, так как более чем одна система вовлечена в алкогольпоисковое поведение и, следовательно, терапевтический подход должен адресоваться более чем к одной функциональной системе.

В целом данные наших предыдущих исследований, проведенных совместно с руководителем отделения детской и подростковой наркологии ФГУ НИЦ наркологии А.В. Надеждиным, вед.н.с. Е.Ю. Тетеновой и зав. отделением И.В. Михалевым [4, 6], свидетельствующие об эффективности применения малых доз налоксона с целью подавления мотивационнообразующего фактора возобновления наркотизации, в совокупности с полученными в представленной работе позволяют предполагать целесообразность введения в комплекс терапевтических мероприятий в клинике героиновой наркомании флуоксетина как антидепрессанта класса СИОЗС. Налоксон, примененный в малых дозах, помимо указанной его роли в подавлении влечения, обеспечит (как следует из данной работы) возможность длительного применения флуоксетина для снятия болевого синдрома, а также с целью коррекции когнитивных функций [5], мотивированного поведения и психоэмоционального состояния. Использование сочетания этих препаратов может стать одним из способов достижения длительной реабилитации, основанной на нейрохимических механизмах взаимодействия нейромедиаторных и эндогенной опиоидной систем.

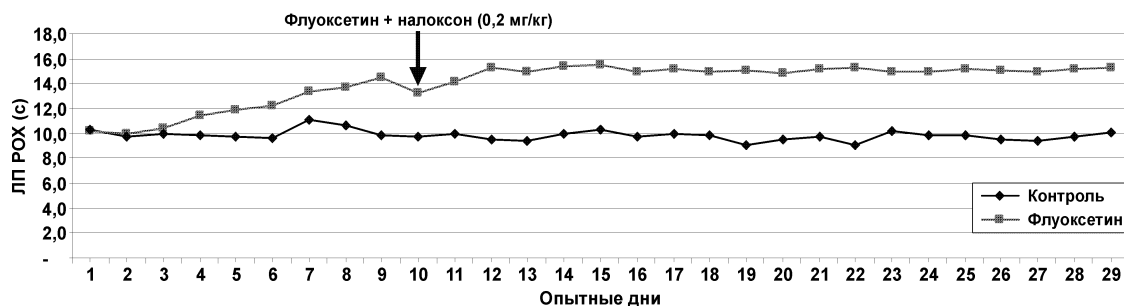


Рис. 3. Действие сочетанного введения флуоксетина и налоксона (0,2 мг/кг) на динамику порогов термонцицептивных реакций (ЛП РОХ)

Список литературы

1. Ашмарин И.П. Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез // *Ж. Эволюц. Биохим. и физиол.* — 1979. — Т. 15, №3. — С. 278—282.
2. Калужный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984. — С. 106—111.
3. Литвинова С.В., Шульговский В.В., Панченко Л.Ф. и др. Налоксон как блокатор морфинной толерантности: экспериментальное исследование // *Вопросы наркологии.* — 1997. — №4. — С. 49—53.
4. Литвинова С.В., Надеждин А.В., Шульговский В.В. и др. Применение малых доз налоксона в комплексной терапии постабстинентного героинового синдрома: энкефалиназные механизмы // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 2001. — №11. — С. 535—537.
5. Литвинова С.В., Иноземцев А.Н., Аристова В.В., Калужный А.Л., Шульговский В.В., Кузнецов В.В., Теребиллина Н.Н., Панченко Л.Ф. Влияние флуоксетина на взаимодействие серотонинергической и эндогенной опиоидной систем при коррекции когнитивных функций и формировании толерантности к действию морфина // *Наркология.* — 2008. — №4. — С. 15—21.
6. Надеждин А.В., Литвинова С.В., Тетенова Е.Ю., Михалев И.В. К вопросу о механизмах эффективности налоксона гидрхлорида в комплексном лечении героиновой наркомании // *Наркология.* — 2005. — №8. — С. 48—52.
7. Beauquis J., Roig P., Homo-Delarche F., De Nicola A., Saravia F. Reduced hippocampal neurogenesis and number of hilar neurones in streptozotocin-induced diabetic mice: reversion by antidepressant treatment // *Eur. J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 23(6). — P. 1539—1546.
8. Begovic A., Zulic I., Basic F. Testing of analgesic effect of fluoxetine // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* — 2004. — Oct. — Vol. 4(4). — P. 79—81.
9. Chiou S.H., Chen S.J., Peng C.H., Chang Y.L., Ku H.H., Hsu W.M., Ho L.L., Lee C.H. Fluoxetine up-regulates expression of cellular FLICE-inhibitory protein and inhibits LPS-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cell // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — May 5. — Vol. 343(2). — P. 391—400.
10. Deakin J.F.W., Dostrovsky J.O. Involvement of the periaqueductal gray matter and spinal 5-hydroxytryptaminergic pathways in morphine analgesia: effects of lesions and 5-hydroxytryptamine depletion // *Brit. J. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 63. — P. 159—165.
11. Fennessy M.R., Laska F.J. Acute effects of opiate agonists, partial agonists and antagonists on brain monoamines in the rat // *Arch. internat. pharmacodyn.* — 1979. — Vol. 238. — P. 60—70.
12. Lee R.L., Sewell R.D.E., Spencer P.S.J. Antinociceptive activity of D-Ala²-D-Leu⁵-enkephalin (BW 180C) in the rat after modification to central 5-hydroxytryptamine function // *Neuropharmacology.* — 1979. — Vol. 18. — P. 711—717.
13. Leveleki C., Szirai N., Levai G., Barsvari B., Soproni K., Mikics E., Haller J. Pharmacological evaluation of the stress-induced social avoidance model of anxiety // *Brain. Res. Bull.* — 2006. — Vol. 69(2). — P. 153—160.
14. Lu L., Su W., Yue W., Ge X., Su F., Pei G., Ma L. Attenuation of morphine dependence and withdrawal in rats by venlafaxine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor // *Life Sci.* — 2001. — May 25. — Vol. 69(1). — P. 37—46.
15. Nikiforuk A., Popik P. Antidepressants alleviate the impact reinforcer downshift // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2009. — Vol. 19(1). — P. 41—48.
16. Rayevsky K.S. Central monoaminergic mechanisms in the analgesic action of some morphine-like drugs // *Fifth Intern. Congress on Pharmacology.* — San Francisco. — 1972. — Abstr. — P. 189.
17. Rezvani A.H., Overstreet D.H., Mason G.A., Janowsky D.S., Hamed M., Clark E.Jr., Yang Y. // *Alcohol Alcohol.* — 2000. — Jan. — Vol. 35(1). — P. 76—83.
18. Saarnivaara L. Effect of 5-hydroxytryptamine on morphine analgesia in rabbits // *Ann. med. exptl. et biol. fenn.* — 1969. — Vol. 47. — P. 113—117.
19. Schreiber S., Pick C.G. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2006. — Aug. — Vol. 16(6). — P. 464—468.
20. Singh V.P., Jain N.K., Kulkarni S.K. On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor // *Brain Res.* — 2001. — Oct. 12. — Vol. 915(2). — P. 218—226.
21. Singh V.P., Jain N.K., Kulkarni S.K. Fluoxetine suppresses morphine tolerance and dependence: modulation of NO-cGMP/DA/serotonergic pathways // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2003. — May. — Vol. 25(4). — P. 273—280.
22. Singh V.P., Patil C.S., Jain N.K., Singh A., Kulkarni S.K. Paradoxical effects of opioid antagonist naloxone on SSRI-induced analgesia and tolerance in mice // *Pharmacology.* — 2003. — Nov. — Vol. 69, №3. — P. 115—122.
23. Sparkes C.G., Spencer P.S.J. Antinociceptive activity of morphine after injection of biogenic amines in the cerebral ventricles of the conscious rat // *Brit. J. Pharmacol.* — 1971. — Vol. 42. — P. 230—241.
24. Stembach R.A., Janowsky D.S., Hney L.Y., Segal D.S. Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain // *Advances in Pain Research and Therapy.* — 1976. — Vol. 1. — P. 601—606.
25. Tenen S.S. Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by ρ -chlorophenylalanine, a serotonin depletor // *Psychopharmacologia.* — 1968. — Vol. 12. — P. 278—285.
26. Terenius L. Endogenous peptides and analgesia // *Ann. Pharmacol. And Toxicol.* — 1978. — Vol. 18. — P. 189—204.
27. Vogt M. The effect of lowering the 5-hydroxytryptamine content of the rat spinal cord on analgesia produced by morphine // *J. Physiol.* — 1974. — Vol. 236. — P. 483—498.
28. Weil-Fugazza J., Godefroy F., Besson J.M. Changes in brain and spinal tryptophan and 5-hydroxyindolacetic acid levels following acute morphine administration in normal and arthritic rats // *Brain Res.* — 1979. — P. 291—301.
29. Wilson P.R., Yaksh T.L. A serotonin receptor system mediates antinociception in the spinal cord // *Proc. Austr. Physiol. and Pharmacol. Soc.* — 1978. — Vol. 9. — P. 181.
30. Wu C.C., Chen J.Y., Tao P.L., Chen Y.A., Yeh G.C. Serotonin reuptake inhibitors attenuate morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine // *Eur. J. Pharmacol.* — 2005. — Apr. 4. — Vol. 12(1). — P. 37—42.
31. Wyneken U., Sandoval M., Sandoval S., Jorquera F., Gonzalez L., Vargas F., Falcon R., Monari M., Orrego F. Clinically Relevant Doses of Fluoxetine and Reboxetine Induce Changes in the TrkB Content of Central Excitatory Synapses // *Neuropsychopharmacology.* — 2006. — Nov. — Vol. 31(11). — P. 2415—2423.

SEROTONINERGIC AND ENDOGENOUS OPIOID SYSTEMS INTERACTION DURING (AT) TOLERANCE DEVELOPMENT TO FLUOXETINE ANTINOCICEPTIVE EFFECTS AND ADMINISTRATION OF NALOXONE SMALL DOSES IN ORDER TO SUPPRESS IT

Litvinova S.V.^{1,2}, Aristova V.V.¹, Kalyuzhnyi A.L.¹, Shulgovskiy V.V.¹, Terebilina N.N.², Panchenko L.F.²

¹ — Lomonosov Moscow State University, Biological faculty

² — National Research Center on addictions

The present study was designed to examine effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on thresholds dynamics of thermociceptive responses as one of the most important markers of endogenous opioid system state. It has been revealed that fluoxetine caused antinociceptive effect expressed in statically significant increase of tail flick latencies provoked by thermal nociceptive stimulus. Nevertheless, it has been shown that a long fluoxetine administration leads to tolerance development to the drug and antinociceptive effect is not manifested despite doses increased. At the same time, fluoxetine as a selective serotonin reuptake inhibitor can be used as the effective means of the correction of motivational behaviour, psycho emotional sphere and cognitive functions disturbances, entering the symptoms complex of narcologic diseases and demanding long fluoxetine administration. In connection with this, we in the second part of the work investigated the possibility of the suppression of the tolerance to fluoxetine action with low naloxone dose (0.2 mg/kg), manifesting in this dose properties of enkephalinase activity inhibitor. The data obtained has shown that naloxone effectively suppresses tolerance to fluoxetine action and this joint influence carried out by interaction of serotoninergic and endogenous opioid systems can be an effective remedy of prolonged remissions in narcological clinics.