

Токсикологические проблемы современной наркологии

- ГОЛОВКО А.И.** д.м.н., профессор, ст.н.сотр. научно-исследовательской лаборатории лекарственной и экологической токсикологии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, e-mail: prgolovko@inbox.ru
- СОФРОНОВ А.Г.** д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии Санкт-Петербургской Медицинской академии последипломного образования, главный нарколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, e-mail: alex-sofronov@yandex.ru
- СОФРОНОВ Г.А.** академик РАМН, начальник научно-исследовательской лаборатории лекарственной и экологической токсикологии научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, e-mail: vmeda-dissovet@yandex.ru
- ШИЛОВ В.В.** д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической токсикологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, руководитель отдела токсикологии и психореабилитации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, e-mail: VShilov@inbox.ru

В аналитическом обзоре обсуждается проблема вовлечения процессов токсикокинетики психоактивных веществ (ПАВ) в формирование синдрома психической зависимости. Показано, что развитие зависимости от героина обусловлено не только действием неизменной молекулы наркотика, но и продуктов его деградации: моноацетилморфина, морфина, морфин-6-β-глюкуроида. На примере этанола демонстрируется, что одни промежуточные продукты его биотрансформации обладают выраженным аддиктивным потенциалом, в то время как другие проявляют противоположный эффект. Изучение процессов токсикокинетики ПАВ необходимо для прогнозирования аддиктивной болезни у конкретного индивида, в целом — для понимания патогенеза синдрома зависимости и для совершенствования системы лечения в наркологической практике.

Ключевые слова: токсикокинетика, психоактивные вещества, аддиктивный потенциал, биотрансформация

Введение

В современной медицине большинство проблем может быть разрешено только с позиций междисциплинарного подхода. Это в равной степени относится и к наркологии, использующей знания психиатрии, нейрофизиологии, нейрохимии, фармакологии, токсикологии, психологии и других наук. Очевидно, что попытки акцентировать внимание на каком-то одном или нескольких векторах осмысления проблем современной наркологии малопродуктивны. В частности, в отечественной литературе появился ряд публикаций, позволяющих усомниться в значимости токсикологических механизмов для формирования представлений о химических зависимостях. В первую очередь, подобные взгляды выдвигаются с позиций клинической наркологии [4—7]. Соответствующих специалистов беспокоит, что в исследованиях неоправданно ослаблено внимание к психопатологическому компоненту аддикций, в то время как акценты смещаются в сторону биохимических, токсикологических и иных направлений [10]. Авторы настоящей статьи не разделяют подобной обеспокоенности.

В данном обзоре предпринята попытка использовать сведения о токсикокинетики ПАВ в интересах понимания механизмов развития химических зависимостей, в первую очередь, в интересах понимания становления синдрома психической зависимости.

Особенности токсикокинетики опиоидов

В данном разделе в качестве примера предполагается рассмотреть особенности метаболизма героина и их связь с формированием химической зависимости.

Героин, поступающий в организм, подвергается двойному деацетилированию с образованием морфина. Промежуточным продуктом является 6-моноацетилморфин. В крови людей первую реакцию деацетилирования героина катализируют сывороточная холинэстераза (ЕС 3.1.1.8. — ацилхолинацилгидролаза; бутирилхолинэстераза; ложная холинэстераза) и ацетилхолинэстераза эритроцитов (ЕС 3.1.1.7. — ацетилхолингидролаза; истинная холинэстераза) [48, 73]. Ацетилхолинэстераза из мозга млекопитающих не способна катализировать реакцию «героин → 6-моноацетилморфин» [73]. Вторая реакция деацети-

лирования протекает с участием только ацетилхолинэстеразы эритроцитов. Период полужизни героина в крови человека при внутривенном введении колеблется в пределах 3 мин. Это время существенно возрастает, если героин добавлять *in vitro* к образцам цельной крови или сыворотки крови, что свидетельствует об участии внутренних органов в метаболизме наркотика [75].

Если исходить из представлений о стадийности биотрансформации ксенобиотиков [8], то перечисленные процессы следует относить к первой фазе метаболизма ПАВ. При этом промежуточные продукты 6-моноацетилморфин и морфин обладают выраженной наркотической активностью, как и сам героин. Однако биологические мишени (т.е. популяции опиоидных рецепторов) для перечисленных соединений, скорее всего, не идентичны.

Накапливающийся в результате деацетилирования героина морфин вступает во вторую фазу метаболизма — реакцию конъюгации. Он связывается с глюконовой кислотой при участии уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ; ЕС 2.4.1.17). У человека в метаболизм морфина вовлечены минимум две изоформы данного фермента: УДФ-ГТ1А4 и УДФ-ГТ1А3 [29, 36, 52]. Продукты глюкуронизации морфина морфин-3-*b*-глюкуронид и морфин-6-*b*-глюкуронид различаются по фармакологической активности. Так, морфин-6-*b*-глюкуронид обладает выраженной анальгетической активностью вследствие высокого сродства к опиоидным рецепторам, в то время как морфин-3-*b*-глюкуронид повышает болевую чувствительность и этот эффект не связан с опиоидергической нейротрансдукцией [28]. Высокая анальгетическая активность морфин-6-*b*-глюкуронида позволила рассматривать его как перспективное обезболивающее средство [81]. Наркотический потенциал морфин-6-*b*-глюкуронида (изучен на мышах по методикам усиления спонтанной двигательной активности и по тесту формирования реакции предпочтения места) сопоставим с аддиктивной активностью морфина, в то время как у морфин-3-*b*-глюкуронида выявляется тенденция к аверсивности [37, 82, 83]. Конъюгации с глюконовой кислотой подвергается не менее 60% от всего количества морфина. При этом количество образующегося морфин-3-*b*-глюкуронида в несколько раз выше по сравнению с морфин-6-*b*-глюкуронидом.

Предполагается также, что героин и его метаболиты могут взаимодействовать с различными подтипами опиоидных рецепторов. К примеру, места связывания для героина и для морфин-6-*b*-глюкуронида весьма сходны, а сайт μ -опиоидных рецепторов для морфина не идентичен им [24].

Выраженных изменений систем глюкуроновой конъюгации морфина в условиях длительной наркотизации данным ПАВ не выявлено. Например, морфинизация крыс линии Спрейг-Доули (животные получали анальгетик 14 суток в нарастающей дозе 20—120 мг/кг) не сопровождалась сдвигами активности УДФ-ГТ. Скорость синтеза морфин-3-*b*-глюкуронида и морфин-6-*b*-глюкуронида во фракции микросом печени крыс опытной и контрольной групп не различалась [66]. Сходные данные получены и в других исследованиях [21, 74]. В частности, в работе [74] приведены данные о состоянии системы глюкуронизации морфина у четырех онкологических больных. Пациенты получали анальгетик в течение 5—8 мес. При этом первоначальные дозы возросли в 16—23 раза, что свидетельствовало о формировании толерантности. Однако интенсивность процессов глюкуронизации морфина оставалась на исходном уровне.

Длительная наркотизация героином, в отличие от хронической морфинизации, сопровождалась серьезными изменениями соотношения измеряемых уровней морфин-6-*b*-глюкуронид/морфин-3-*b*-глюкуронид. В работе L. Antonilli с соавторами [19] крысы-самцы линии Спрейг-Доули в течение 10 дней подвергались хронической наркотизации героином (внутрибрюшинно, в дозах 2,5; 5 или 10 мг/кг) или морфином (внутрибрюшинно, в дозах 10; 20 или 40 мг/кг). Через 2 ч после финальной инъекции в плазме грызунов определяли содержание морфин-6-*b*-глюкуронида. Оказалось, что после хронической морфинизации морфин-6-*b*-глюкуронид в плазме не обнаруживался. Сходные данные получены и после однократного воздействия морфином или героином в дозе 10 мг/кг. Лишь в группах, подвергавшихся хронической интоксикации героином, выявлялся морфин-6-*b*-глюкуронид. В то же время морфин-3-*b*-глюкуронид идентифицировался в плазме крыс всех групп, но после хронического воздействия героином концентрация данного глюкуронида была достоверно ниже. Выявленным различиям соответствовали изменения интенсивности глюкуронизации в микросомах печени крыс, подвергавшихся острому или хроническому воздействию опиатами (опыты *ex vivo*): в группе животных, повторно получавших героин, вектор глюкуронизации был смещен в сторону образования морфин-6-*b*-глюкуронида, а синтез морфин-3-*b*-глюкуронида замедлялся. Авторы предположили, что модуляция активности различных изоферментов УДФ-ГТ может осуществляться героином через опиоидные рецепторы, которые отличаются от рецепторов, взаимодействующих с морфином. Предполагается, что модификация активности ферментов реализуется посредством изменения экспрессии соответствующих генов.

Рецепторные механизмы выявленных изменений доказываются способностью налтрексона предупреждать сдвиги вектора глюкуронизации при хронической интоксикации героином у крыс [17].

Сходные сдвиги глюкуронизации в сторону синтеза морфин-6-*b*-глюкуронида выявлены у внутривенных героиновых наркоманов. В плазме и моче таких пациентов соотношение «морфин-6-*b*-глюкуронид/морфин-3-*b*-глюкуронид» было сдвинуто влево. Указанный паттерн обнаруживался после однократной внутривенной инъекции как героина, так и морфина [18].

Итак, при наркотизации героином отмечается смещение вектора глюкуронизации в сторону синтеза морфин-6-*b*-глюкуронида, в то время как образование морфин-3-*b*-глюкуронида замедляется. Пока не ясно, каков вклад подобных изменений в формирование основных синдромов при опиатной зависимости. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Кроме глюкуронидной конъюгации в печени млекопитающих морфин может окисляться под действием морфин-6-дегидрогеназы (ЕС) до морфинона [79, 88]. В печени крыс и человека наибольшая активность фермента выявляется во фракции микросом, а в печени быка, морской свинки и хомячка — в цитозоле. У мышей и кроликов активность фермента распределена равномерно. Кофактором морфин-6-дегидрогеназы являются НАД⁺ и НАДФ⁺ [79, 88]. Морфинон относится к активным метаболитам морфина и проявляет антагонистические фармакологические эффекты. Установлена способность морфинона к ковалентному связыванию с глутатионом и белками, что, по-видимому, и определяет его токсичность [80, 88]. Превращение морфина в морфинон представляется важным путем биотрансформации наркотика. Так, показано, что у морских свинок с желчью выде-

ляется больше морфинона и его конъюгата с глутатионом, чем морфин-3-*b*-глюкуронида и морфина [46].

Как видно из рис. 1, в процессе токсикокинетики героина образуются весьма активные, с точки зрения наркотического потенциала, соединения. Поэтому в каждом конкретном случае правдоподобной представляется следующая цепь событий: индивидуальные особенности превращений героина → индивидуальные особенности реакции на поступление рассматриваемого наркотика → особенности индивидуального риска формирования героиновой наркомании.

Особенности токсикокинетики этанола

Другой пример важной роли процессов токсикокинетики в формировании химической зависимости — метаболизм этанола. Изменение активности ферментных систем утилизации этанола при хронической алкоголизации, включая окисление как самого этанола, так и иных эндогенных и экзогенных субстратов — установленный факт [3, 13, 14]. Осуществляются попытки проводить параллели между особенностями токсикокинетики этанола и уровнем мотивации на употребление алкоголя. И все же большинство исследователей с осторожностью высказываются относительно возможных токсикокинетических и токсикодинамических механизмов формирования синдромов алкоголизма.

Например, от соотношения активностей изоформ алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы зависит скорость снижения концентрации этанола в крови и скорость нарастания содержания ацетальдегида (АА). В свою очередь, это определяет преобладание подкрепляющего или аверсивного действия алкоголя, и, следовательно, вероятность формирования синдрома зависимости. Представления об особенностях токсикокинетики этилового спирта позволили объяснить этнические зако-

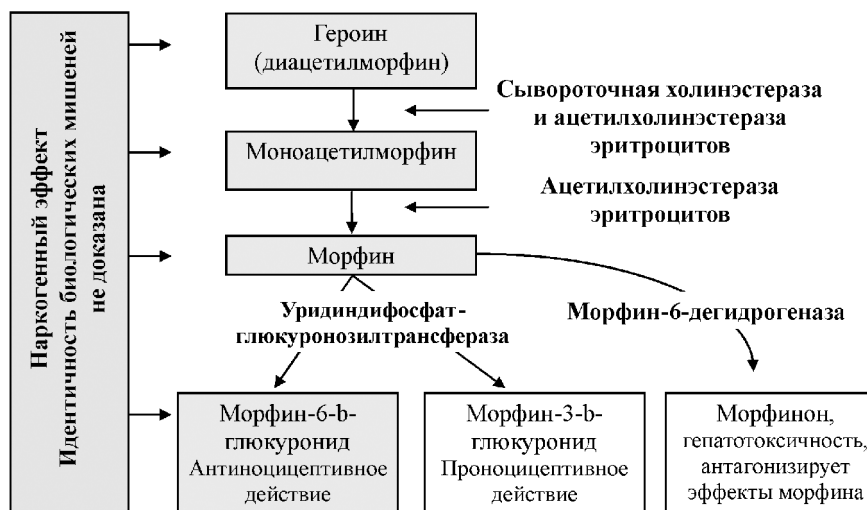


Рис. 1. Метаболизм героина

номерности развития алкоголизма [2]. Выяснилось также, что модуляция активности алкогольдегидрогеназы может рассматриваться в качестве перспективного направления лечения алкоголизма [11, 12, 31, 84].

Дискуссионным остается вопрос о вовлечении первого интермедиата окисления этанола ацетальдегида в формирование механизмов толерантности к этиловому спирту, психической зависимости и проявлений абстиненции [43, 61, 69, 70]. Например, при обосновании роли АА в механизме формирования синдрома психической зависимости следует учитывать, как минимум, два аспекта.

Во-первых, периферические эффекты АА (нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, потливость, слабость, тошнота, рвота и пр.) ассоциируются с аверсивным действием этанола [60, 62]. Подобные клинические феномены способствуют торможению мотивации на алкоголизацию, что используется при метаболической терапии алкоголизма с помощью ингибиторов альдегиддегидрогеназы.

Во-вторых, центральные эффекты АА включают эйфоризирующее влияние. Подобный феномен может обеспечивать токсиканту положительное подкрепляющее действие, лежащее в основе патологического влечения к алкоголю [9, 42, 58, 60].

Эксперименты по оценке наркогенного потенциала АА стали проводиться еще в 70—80-е годы XX столетия. В ряде работ показано формирование поведения самовведения АА в желудочки головного мозга у крыс линии Вистар [16, 25, 27]. W.D. Myers и др. [55] установили факт самовведения АА в вену крысами линии Лонг-Эванс. В исследованиях последних лет практикуется метод самовведения АА в структуры системы вознаграждения (reward system), например в задние отделы вентральной области покрышки (VTA — ventral tegmental area) крысами линии Р (alcohol-preferring Р rats) [69, 71].

Подтверждают наличие у АА подкрепляющих свойств также работы по оценке реакции формирования предпочтения места после экспозиций к токсиканту. Такой паттерн поведения развивался при различных путях введения АА крысам: в желудочки мозга [76], внутрибрюшинно [61, 65], внутривенно [58]. Установлено, что подкрепляющие эффекты АА после его системного введения обнаруживаются в узком диапазоне концентраций и при превышении определенного порога развиваются аверсивные реакции [26, 43, 60]. Данный вопрос подробнее обсуждается в обзорах [9, 30, 60, 64].

Предполагается, что проаддиктивный потенциал АА реализуется традиционным для других ПАВ путем: посредством активации систем вознаграждения. Однако такой взгляд имеет и определенное ограничение: обычно ставится под сомнение возможность про-

никновения токсиканта через гематоэнцефалический барьер. Вместе с тем, накопленные к настоящему времени сведения позволяют оспорить подобную точку зрения. Приведем некоторые факты.

Е.Quertemont и Р.De Witte [61] выявили подкрепляющее действие АА после внутрибрюшинных инъекций токсиканта в дозах 10 и 20 мг/кг. В работе [31] оценивали спайковую активность дофаминергических нейронов VTA крыс-самцов линии Спрейг-Доули после внутривенного введения АА в суммарной дозе 40 мг/кг в течение 5 мин (электрофизиологический эквивалент наркогенного действия). В таких условиях эксперимента отмечалось достоверное возрастание изучаемого показателя. Возбуждение нейронов названной популяции — важное звено активации систем вознаграждения не только этанолом, АА, но и другими наркогенными агентами [69, 70].

Интерпретировать работы [31, 61] сложно без допущения возможности проникновения АА через гематоэнцефалический барьер [41, 58, 64]. Конечно, вероятны и иные трактовки рассматриваемого несоответствия. Например, возможность проникновения в мозг не только самого ацетальдегида, но и продуктов его конденсации с биогенными аминами, обладающими наркогенной активностью (см. ниже).

Имеются исследования, показывающие нарастание концентрации АА в головном мозге грызунов после его системного введения [41, 85]. В том случае, если признается возможность проникновения АА через гематоэнцефалический барьер, возникает следующий вопрос: не является ли интенсивность подобного процесса одним из прогностических факторов формирования алкогольной зависимости у конкретного индивида? Разрешение данного вопроса представляет несомненный интерес для практической наркологии.

В настоящее время, когда ведут речь о центральном подкрепляющем действии ацетальдегида, обычно полагают, что синтез агента происходит непосредственно в головном мозге. По-видимому, основными ферментами, окисляющими этиловый спирт в ткани головного мозга, должны рассматриваться каталаза (ЕС 1.11.1.6) и цитохром Р-450 2Е1¹ (ЕС 1.14.14.1) [9, 35, 42, 87]. В таком случае соотношение активностей каталазы, цитохрома Р-450 2Е1 и альдегиддегидрогеназы в головном мозге может определять особенности токсикокинетики этанола и динамику нарастания концентрации АА. Последний фактор, в свою очередь, следует относить к биохимическим эквивалентам индивидуального риска формирования зависимости от алкоголя. Поэтому оправданными представляются попытки использования ингибиторов каталазы в качестве средств понижения наркогенного потенциа-

¹ Цитохром Р-450, на самом деле, лишь один из компонентов так называемых оксидаз со смешанными функциями, или микросомальных монооксигеназ [8].

ла этанола [20, 31, 63]. В экспериментальной наркологии в качестве такого блокатора чаще используют аминотриазол (см. обзор [9]). Перспективным путем снижения аддиктивной активности этанола и АА следует считать и применение субстратов, связывающих ацетальдегид. Так, А.Т. Реапа и др. [58] на крысах-самцах линии Вистар изучали наркогенный потенциал этанола (внутрижелудочно в диапазоне доз 0,5, 1 или 2 г/кг) и АА (внутрижелудочно в диапазоне доз 10, 20 или 40 мг/кг) с использованием реакции предпочтения места. В отдельной серии экспериментов подкрепляющее действие названных агентов оценивалось после предварительной инъекции D-пенициллина (внутрибрюшинно, в дозах 25 или 50 мг/кг). В таких условиях опыта наблюдалось достоверное ослабление наркогенного потенциала обоих соединений. Авторы называют D-пенициллин «ацетальдегид-секвестрирующим» агентом, образующим стабильный аддукт с АА, неактивную 2,5,5-триметилтиазолидин-4-карбоксилую кислоту. D-Пенициллин также подавлял потребление раствора этанола крысами [32] и изменения спонтанного поведения у мышей, индуцированные как этанолом, так и ацетальдегидом [33].

Дискутируется вопрос о том, каков вклад АА и самого этанола в формирование ведущих синдромов алкоголизма и основных поведенческих эквивалентов, сопутствующих острому и хроническому воздействию спиртом (т.е. подкрепляющих, аверсивных, седативных, амнестических, активирующих и иных эффектов)? Не ясно, как АА модифицирует нейрональную активность. Известно, что этанол, хотя и отличается

«размытостью» своих фармакологических эффектов, все же активно изменяет функциональное состояние многих рецепторов (ГАМКергических, глутаматергических и иных). М.Р. Mascia и др. [49] показали, что АА в диапазоне концентраций 1—1000 мкМ слабо влиял на функции различных рецепторов, экспрессированных в ооцитах *Xenopus laevis* (опыты *in vitro*). Так, не изменялись ионные токи в глициновом рецепторе типа α_1 , инициированные глицином в присутствии альдегида в концентрациях 100 и 1000 мкМ. Ацетальдегид в концентрациях 1 и 10 мкМ потенцировал эффекты глицина. Во всех остальных случаях (рецепторы ГАМК_A типа $\alpha_1\beta_2\gamma_2\delta$, ГАМК_C-рецепторы, Н-холинорецепторы типов $\alpha_4\beta_2$, $\alpha_4\beta_4$ и $\alpha_2\beta_4$, глутаматные рецепторы типов NR1a/NR2A, GluR1/GluR2 и GluR6/KA2, серотониновые рецепторы типа 5-НТ_{3A}, калиевые каналы типа GIRK2 и система транспорта дофамина) фармакологическая активность АА не выявлена [49]. В то же время есть доказательства того, что АА способен модифицировать состояние ГАМК/бензодиазепин/ионофорного комплекса. Так, показана его способность угнетать специфическое связывание ³H-флунизепема (лиганд для бензодиазепиновых рецепторов) с мембранами изолированных нейронов мышей [47]. Ацетальдегид при системном введении крысам угнетал связывание лиганда L-типа кальциевых каналов ³H-нитрендипина с мембранами мозга. Это указывает на возможность модуляции нейрональной активности путем изменения функции потен-

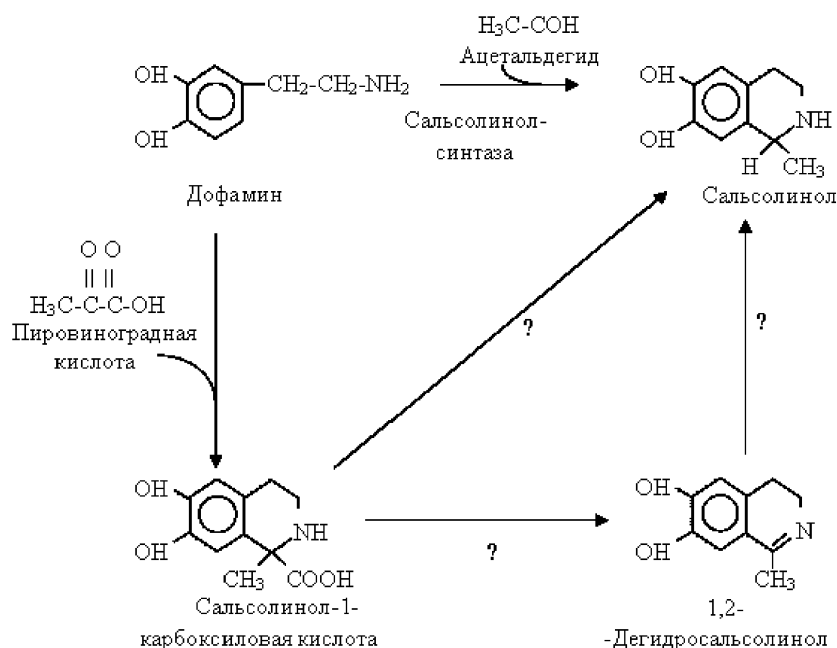


Рис. 2. Биосинтез сальсолинола [53]:
 ? — метаболизирующие ферменты неизвестны

циалзависимых кальциевых каналов [22]. Получены данные об изменениях опиоидергических, холинергических, катехоламинергических и иных нейромедиаторных систем под влиянием АА [40, 47, 67].

До конца непонятно влияние на формирование зависимости от этанола продуктов конденсации АА с биогенными аминами, белками и другими макромолекулами [9, 64, 70].

К примеру, сальсолинол — 1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, образующийся путем связывания дофамина с АА (рис. 2), проявляет свойства ПАВ. Это доказано в опытах по формированию у крыс поведения самовведения, например, в задние отделы VTA. Экзогенно вводимый сальсолинол активирует дофаминергические нейроны названной структуры, что также является признаком аддиктивного действия [69, 70]. Поведение самовведения развивается и при подведении сальсолинола к другой структуре системы вознаграждения — к поверхностному слою (shell) прилежащего ядра [68]. В этом случае требуется более высокая концентрация агента (в 30 раз), если сравнивать с соответствующим эффектом при подведении к задним отделам VTA. Наиболее правдоподобное обоснование выявленных различий состоит в том, что задние отделы VTA более чувствительны к подкрепляющим эффектам сальсолинола в сравнении с прилежащим ядром.

Считается, что в задних отделах VTA сальсолинол модулирует нейроны через дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го подтипов и серотониновые рецепторы 3-го подтипа. По-видимому, в реализацию подкрепляющего действия агента вовлечены и другие нейромедиаторные системы: опиоидергические, ГАМКергические и иные [47, 50]. Мотивационная активность сальсолинола и этанола в задних отделах вентральной области покрышки реализуется сходным образом — через дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го подтипов и через серотониновые рецепторы 3-го подтипа (5HT₃-рецепторы), тогда как подкрепляющие эффекты АА в данной структуре осуществляются без участия 5HT₃-рецепторов. Поведение самовведения в задние отделы VTA у крыс развивалось при концентрациях сальсолинола в 60 раз ниже в сравнении с этиловым спиртом разница составила 200 тыс. раз [69, 70]. Сальсолинолу присуща как самостоятельная мотивационная активность, так и способность усиливать аддиктивный потенциал самого этанола [70].

Сальсолинол, кроме того, рассматривается как один из нейротоксических факторов, вовлеченных в нейродегенерацию. Он способен модулировать ферменты различных структурно-метаболических комплексов клетки: эндоплазматического ретикулама;

комплекса, связанного с процессами синтеза белка; митохондриального структурно-метаболического комплекса, связанного с процессами биоэнергетики и др. Нейротоксин изменяет активность ферментов метаболизма катехоламинов, систем их транспорта [53, 78]. Предполагается, что он имеет отношение к этиологии болезни Паркинсона [45, 56].

Возможно, эндогенный сальсолинол является одним из биологических прогностических факторов формирования алкогольной зависимости. По мнению W.J. McBride и др. [51], повышенная мотивация на алкоголизацию крыс линии P в значительной степени определяется врожденной недостаточностью в структурах мозга эндогенного сальсолинола. Однако о практическом использовании подобных корреляций говорить рано. Более того, в исследовании F. Musshoff и др. [54] не выявлено региональных различий в содержании сальсолинола в мозге алкоголиков и лиц, не страдавших подобным заболеванием. Тем не менее, метаболические пути сальсолинола активно изучаются (рис. 2 и 3).

Считается, что после синтеза сальсолинола, других тетраизохинолинов, а также рассматриваемых ниже продуктов конденсации АА с индоламинами (L-триптофаном, L-5-окситриптофаном, серотонином и др.) образовавшиеся продукты подвергаются окислению с участием активных форм кислорода. Некоторые из таких интермедиатов характеризуются нейротоксичностью [87]. При этом подобные процессы скоротечны, что затрудняет индикацию продуктов конденсации АА в биологических средах, включая и ткань головного мозга.

Аддукты АА с L-триптофаном, L-5-окситриптофаном, серотонином и другими называют β-карболинами.

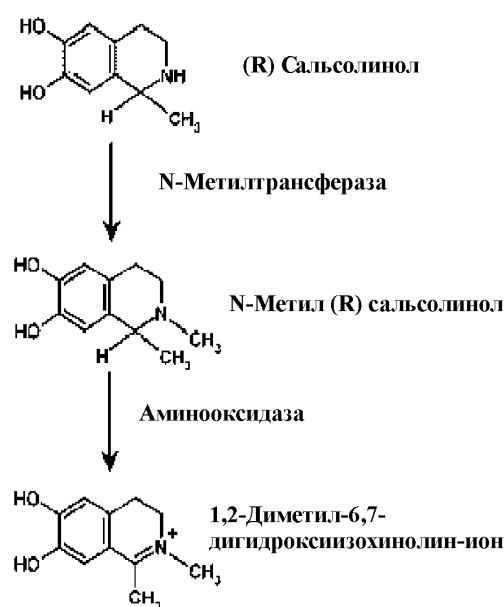


Рис. 3. Биодegradация сальсолинола [57]

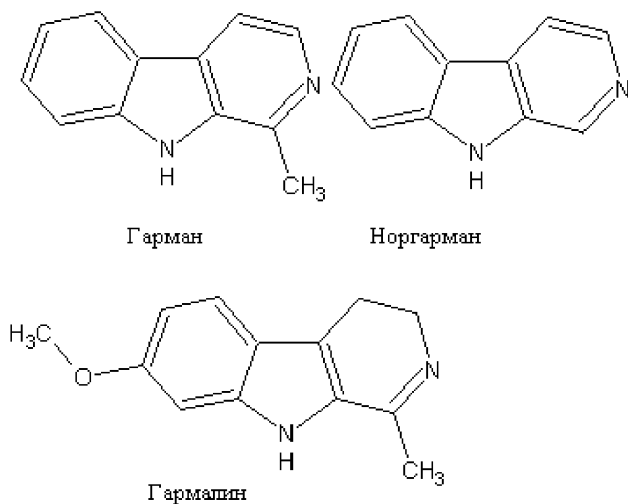


Рис. 4. Структура β-карболинов

Их отличает высокая биологическая активность, в том числе и психотропная. Наиболее изученными β-карболинами считаются 1-метил-β-карболин (гарман), 1-метил-7-метокси-3,4-дигидро-β-карболин (гармалин) и 9H-пиридо[3,4-b]индол (норгарман) (рис. 4 и 5).

Предполагается, что гарман, норгарман и гармалин образуются из ди- и тетрагидро-β-карболинов, которые, в свою очередь, синтезируются путем конденсации АА с триптофаном или его производными (триптамин, серотонин и др.) [1, 15, 72]. В плазме крови пациентов, страдающих алкоголизмом, концентрации гармана и норгармана многократно превышают физиологические

показатели (оба β-карболина определяются и в плазме здоровых людей). Даже к исходу 3 мес. с момента прекращения алкоголизации в плазме больных уровни обоих веществ достоверно превышали контрольные показатели. Концентрация гармана была достоверно увеличенной и через полгода, а содержание норгармана имело тенденцию к повышению [72]. При алкоголизме наблюдается усиление экскреции β-карболинов с мочой. Так, в суточной моче алкоголиков концентрации гармана и норгармана на протяжении 6 недель с момента прекращения алкоголизации достоверно превышали соответствующие показатели для лиц, не страдавших алкогольной зависимостью [86]. Факт длительного повышения концентраций гармана и норгармана в организме алкоголиков позволил некоторым авторам высказать сомнение в том, что для синтеза β-карболинов необходим ацетальдегид [72, 86]. Косвенным подтверждением такой точки зрения являются материалы работы [77], в которой повышенные концентрации рассматриваемых β-карболинов в организме определены и у героинового наркоманов. При объяснении подобных несоответствий, вероятно, следует учитывать возможность поступления в организм аддиктов прекурсоров гармана и норгармана с пищей, лекарственными средствами и с сигаретным дымом (см. обзор [59]).

Многим представителям семейства β-карболинов присуща судорожная, анксиогенная активность. Известно также, что некоторые производные β-карболина вызывают конформационные изменения бензодиазепинового рецептора. В результате происходит стабилизация рецептора в неактивной конформации, исключающей модуляцию связи «ГАМК-рецептор — ионофор». Такие соединения называют *обратными (инверсивными) агонистами*, или *контрагонистами* [38]. Обратные агонисты ингибируют спонтанно активированный рецептор, в то время как антагонисты блокируют его как в возбужденном, так и в неактивном состоянии [23].

β-карболины могут взаимодействовать с опиоидными, серотониновыми и иными рецепторами. Гарман известен также как ингибитор моноаминоксидазы А.

Они способны усиливать потребление этанола экспериментальными животными и инициировать состояние депрессии [1, 15]. Поэтому данной группе соединений уделяется пристальное внимание при рассмотрении патогенеза алкоголизма [13, 72] и других аддикций [59]. Кроме того, имеются основания предполагать, что данные вещества вовлечены в патогенез судорожных состояний, болезни Паркинсона и в канцерогенез.

Вместе с тем, следует учитывать, что среди β-карболинов обнаружены соединения с антиаддиктивной активностью. Например, β-карболины, проявляющие свойства смешанных бензодиазепиновых агонистов-антагонистов по отношению к ГАМК_A-рецепторам, со-

Триптофан + Ацетальдегид	→	3-carboxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline (3-МТВС)	
Триптамин + Ацетальдегид	→	1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline (МТВС)	
Серотонин + Ацетальдегид	→	6-hydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline (6-ОН-МТВС)	
Дофамин + Ацетальдегид	→	6,7-dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (salsolinol)	
Допальдегид + Ацетальдегид	→	tetrahydropapaveroline	

Рис. 5. Основные продукты конденсации ацетальдегида с биогенными аминами [64]

державшим α_1 -субъединицу, подавляют наркотенный потенциал этанола. Наиболее выражен данный эффект при подведении подобных соединений к структурам головного мозга, в которых преобладают соответствующие ГАМК_A-рецепторы (вентральный паллидум, центральное ядро миндалины). Так, *t*-бутиловый эфир β -карболин-3-карбоксилата (β CCst) достоверно подавлял подкрепляющий эффект этанола (по тесту орального самовведения) у крыс линий P и HAD (high alcohol drinking rats). Антиалкогольное действие препарата выявлялось как при системном (внутрибрюшинно, в диапазоне доз 1—40 мг/кг массы тела), так и при локальном (микроинфузии непосредственно в вентральный паллидум в дозах 0,5—40 мкг) путях введения. При подведении раствора β CCst к дорзальному паллидуму (включает nucleus accumbens и caudate putamen) подобные эффекты не выявлялись [44]. Сходные данные получены с другим производным β -карболина, 3-пропокси- β -карболингидрохлоридом [39].

ГАМК_A-рецепторы центрального ядра миндалины, содержащие α_1 -субъединицу, также вовлечены в формирование синдрома психической зависимости от этанола. Это доказывают эксперименты с билатеральным введением в названную структуру уже упоминавшегося смешанного агониста-антагониста бензодиазепиновых рецепторов β CCst крыс линий P и HAD обоего пола. В таких условиях потребление алкоголя грызунами достоверно понижалось [34].

Учитывая неодинаковую биологическую активность β -карболинов, можно предположить, что совокупность таких интермедиатов этанола в конечном итоге способна повлиять на формирование алкогольной болезни у конкретного индивида, наряду с другими особенностями нейрохимического паттерна.

Как известно, наличие многочисленных подтверждений наркотенной активности AA и его аддуктов с биогенными аминами способствовало формированию представлений о его ведущей роли в опосредовании подкрепляющей активности этанола. Все же в патогенезе синдрома психической зависимости от этилового алкоголя должны учитываться биологические эффекты и самого спирта, и продуктов его деградации.

Заключение

Итак, токсикологические механизмы формирования синдрома психической зависимости можно рассматривать как одну из важных составляющих патогенеза аддикций. При этом следует учитывать, что современные представления о зависимости от ПАВ могут быть сформулированы лишь на основе междисциплинарного подхода, и преувеличение (принижение) значения любого научного направления при рассмотрении данной проблемы должны считаться некорректными.

Таким образом, особенности токсикокинетики и токсикодинамики ПАВ влияют на формирование аддиктивных болезней химической этиологии. Сведения по данной проблеме должны учитываться:

- при прогнозировании риска формирования аддиктивного заболевания у конкретного индивида;
- при изучении патогенеза основных синдромов аддикций с целью оптимизации схем лечения;
- в диагностическом процессе и при разрешении экспертных вопросов.

Список литературы

1. Аксентьев С.Б., Левинский М.В., Аксентьева М.С. β -Карболины — гипотетические эндогенные лиганды бензодиазепиновых рецепторов, их рецепторная активность, фармакологические свойства, возможная роль в физиологических условиях и патологии, перспективы лечебного применения // Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. — Киев: Наукова думка, 1988. — С. 175—202.
2. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих — объект молекулярной медицины // Успехи биол. химии. — 2003. — Т. 43. — С. 3—18.
3. Бардина Л.Р., Сатановская В.И. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола воде // Вопросы медицинской химии. — 1999. — Т. 45, №2. — С. 117—122.
4. Благов Л.Н. Клинико-патогенетический аспект опиоидной зависимости // Наркология. — 2005. — №4. — С. 43—56.
5. Благов Л.Н., Демина М.В. Опиоидная зависимость и феномен созависимости. Вопросы патогенеза и клиники // Наркология. — 2005. — №1. — С. 42—49.
6. Благов Л.Н., Найденова Н.Г., Власова И.Б., Найденова И.Н. О проблемах реабилитации больных с опиоидной зависимостью // Наркология. — 2004. — №4. — С. 38—41.
7. Благов Л.Н., Найденова Н.Г., Власова И.Б., Найденова И.Н. О роли психопатологии в клинике опиоидной зависимости // Наркология. — 2003. — №10. — С. 28—33.
8. Голиков С.Н., Санюцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 286 с.
9. Зиматкин С.М. Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма // Наркология. — 2007. — №12. — С. 91—103.
10. Иутин В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы клинической наркологии (обзор литературы и клинический анализ) // Наркология. — 2008. — №5. — С. 66—71.
11. Николаенко В.Н. О возможной роли алкогольдегидрогеназы в формировании этанолзависимости человека // Доклады Академии наук. — 1998. — Т. 363, №1. — С. 130—132.
12. Николаенко В.Н. Роль алкогольдегидрогеназы крови в патологическом влечении к алкоголю // Военно-медицинский журнал. — 2000, №12. — С. 30—33.
13. Островский Ю.М., Садовник М.Н. Пути метаболизма этанола и их роль в развитии алкоголизма // Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма / Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Токсикология. — М., 1984. — Т. 13. — С. 93—150.
14. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998. — 272 с.
15. Airaksinen M.M., Kari I. Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I: Occurrence, origin and metabolism // Med. Biol. — 1981. — Vol. 59, №1. — P. 21—34.
16. Amit Z., Brown Z.W., Rockman G.E. Possible involvement of acetaldehyde, norepinephrine and their tetrahydroisoquinoline derivatives in the regulation of ethanol self-administration // Drug Alcohol Depend. — 1977. — Vol. 2, №5—6. — P. 495—500.
17. Antonilli L., Petecchia E., Caprioli D., Badiani A., Nencini P. Effect of repeated administrations of heroin, naltrexone, methadone, and

- alcohol on morphine glucuronidation in the rat // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2005. — Vol. 182, №1. — P. 58—64.
18. Antonilli L., Semeraro F., Suriano C., Signore L., Nencini P. High levels of morphine-6-glucuronide in street heroin addicts // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2003. — Vol. 170, №2. — P. 200—204.
19. Antonilli L., Suriano C., Paolone G., Badiani A., Nencini P. Repeated exposures to heroin and/or cadmium alter the rate of formation of morphine glucuronides in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 307, №2. — P. 651—660.
20. Aragon C.M., Amit Z. The effect of 3-amino-1,2,4-triazole on voluntary ethanol consumption: evidence for brain catalase involvement in the mechanism of action // *Neuropharmacology*. — 1992. — Vol. 31, №7. — P. 709—712.
21. Axelrod J. Possible mechanism of tolerance to narcotic drugs // *Science*. — 1956. — Vol. 124, №3215. — P. 263—264.
22. Bergamaschi S., Govoni S., Rius R.A., Trabucchi M. Acute ethanol and acetaldehyde administration produce similar effects on L-type calcium channels in rat brain // *Alcohol*. — 1988. — Vol. 5, №4. — P. 337—340.
23. Black J.W., Shankley N.P. Drug receptors. Inverse agonists exposed // *Nature*. — 1995. — Vol. 374, №6519. — P. 214—215.
24. Brown G.P., Yang K., King M.A., Rossi G.C., Leventhal L., Chang A., Pasternak G.W. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6beta-glucuronide antagonist // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 412, №1. — P. 35—38.
25. Brown Z.W., Amit Z., Rockman G.E. Intraventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive laboratory rats // *Psychopharmacology (Berl)*. — 1979. — Vol. 64, №3. — P. 271—276.
26. Brown Z.W., Amit Z., Smith B., Rockman G.E. Differential effects on conditioned taste aversion learning with peripherally and centrally administered acetaldehyde // *Neuropharmacology*. — 1978. — Vol. 17, №11. — P. 931—935.
27. Brown Z.W., Amit Z., Smith B.R. Intraventricular self-administration of acetaldehyde and voluntary consumption of ethanol in rats // *Behav. Neural Biol.* — 1980. — Vol. 28, №2. — P. 150—155.
28. Christrup L.L. Morphine metabolites // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1997. — Vol. 41, №1. — Pt 2. — P. 116—122.
29. Coughtrie M.W., Ask B., Rane A., Burchell B., Hume R. The enantioselective glucuronidation of morphine in rats and humans. Evidence for the involvement of more than one UDP-glucuronosyltransferase isoenzyme // *Biochem. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 38, №19. — P. 3273—3280.
30. Deitrich R.A. Acetaldehyde: *deja vu du jour* // *J. Stud. Alcohol*. — 2004. — Vol. 65, №5. — P. 557—572.
31. Foddai M., Dosa G., Spiga S., Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA // *Neuropsychopharmacology*. — 2004. — Vol. 29, №3. — P. 530—536.
32. Font L., Aragon C.M., Miquel M. Voluntary ethanol consumption decreases after the inactivation of central acetaldehyde by d-penicillamine // *Behav. Brain Res.* — 2006. — Vol. 171, №1. — P. 78—86.
33. Font L., Miquel M., Aragon C.M. Prevention of ethanol-induced behavioral stimulation by D-penicillamine: a sequestration agent for acetaldehyde // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2005. — Vol. 29, №7. — P. 1156—1164.
34. Foster K.L., McKay P.F., Seyoum R., Milbourne D., Yin W., Sarma P.V., Cook J.M., June H.L. GABA(A) and opioid receptors of the central nucleus of the amygdala selectively regulate ethanol-maintained behaviors // *Neuropsychopharmacology*. — 2004. — Vol. 29, №2. — P. 269—284.
35. Gill K., Menez J.F., Lucas D., Deitrich R.A. Enzymatic production of acetaldehyde from ethanol in rat brain tissue // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1992. — Vol. 16, №5. — P. 910—915.
36. Green M.D., King C.D., Mojarrabi B., Mackenzie P.I., Tephly T.R. Glucuronidation of amines and other xenobiotics catalyzed by expressed human UDP-glucuronosyltransferase 1A3 // *Drug Metab. Dispos.* — 1998. — Vol. 26, №6. — P. 507—512.
37. Grung M., Skurtveit S., Aasmundstad T.A., Handal M., Alkana R.L., Morland J. Morphine-6-glucuronide-induced locomotor stimulation in mice: role of opioid receptors // *Pharmacol. Toxicol.* — 1998. — Vol. 82, №1. — P. 3—10.
38. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions // *J. Psychoactive Drugs*. — 1983. — Vol. 15, №1—2. — P. 19—39.
39. Harvey S.C., Foster K.L., McKay P.F., Carroll M.R., Seyoum R., Woods J.E. 2nd, Grey C., Jones C.M., McCane S., Cummings R., Mason D., Ma C., Cook J.M., June H.L. The GABA(A) receptor alpha1 subtype in the ventral pallidum regulates alcohol-seeking behaviors // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, №9. — P. 3765—3775.
40. Hashimoto T., Ueha T., Kuriyama T., Katsura M., Kuriyama K. Acetaldehyde-induced alterations in metabolism of monoamines in mouse brain // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1989. — Vol. 13, №2. — P. 91—99.
41. Heap L., Ward R.J., Abiaka C., Dexter D., Lawlor M., Pratt O., Thomson A., Shaw K., Peters T.J. The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 50, №2. — P. 263—270.
42. Hipolito L., Sanchez M.J., Polache A., Granero L. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update // *Curr. Drug Metab.* — 2007. — Vol. 8, №7. — P. 716—727.
43. Hunt W.A. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain — a review // *Alcohol*. — 1996. — Vol. 13, №2. — P. 147—151.
44. June H.L., Foster K.L., McKay P.F., Seyoum R., Woods J.E., Harvey S.C., Eiler W.J., Grey C., Carroll M.R., McCane S., Jones C.M., Yin W., Mason D., Cummings R., Garcia M., Ma C., Sarma P.V., Cook J.M., Skolnick P. The reinforcing properties of alcohol are mediated by GABA(A1) receptors in the ventral pallidum // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — Vol. 28, №12. — P. 2124—2137.
45. Kang J.H. Salsolinol, a tetrahydroisoquinoline catechol neurotoxin, induces human Cu,Zn-superoxidase modification // *J. Biochem. Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 40, №5. — P. 684—689.
46. Kumagai Y., Todaka T., Toki S. A new metabolic pathway of morphine: in vivo and in vitro formation of morphinone and morphine-glutathione adduct in guinea pig // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1990. — Vol. 255, №2. — P. 504—510.
47. Kuriyama K., Ohkuma S., Taguchi J., Hashimoto T. Alcohol, acetaldehyde and salsolinol-induced alterations in functions of cerebral GABA/benzodiazepine receptor complex // *Physiol. Behav.* — 1987. — Vol. 40, №3. — P. 393—399.
48. Lockridge O., Mottershaw-Jackson N., Eckerson H.W., La Du B.N. Hydrolysis of diacetylmorphine (heroin) by human serum cholinesterase // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1980. — Vol. 215, №1. — P. 1—8.
49. Mascia M.P., Maiya R., Borghese C.M., Lobo I.A., Hara K., Yamakura T., Gong D.H., Beckstead M.J. Does acetaldehyde mediate ethanol action in the central nervous system? // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2001. — Vol. 25, №11. — P. 1570—1575.
50. Matsuzawa S., Suzuki T., Misawa M. Involvement of mu-opioid receptor in the salsolinol-associated place preference in rats exposed to conditioned fear stress // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol. 24, №3. — P. 366—372.
51. McBride W.J., Li T.K., Deitrich R.A., Zimarkin S., Smith B.R., Rodd-Henricks Z.A. Involvement of acetaldehyde in alcohol addiction // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2002. — Vol. 26, №1. — P. 114—119.
52. Miners J.O., Lillywhite K.J., Birkett D.J. In vitro evidence for the involvement of at least two forms of human liver UDP-glucuronosyltransferase in morphine 3-glucuronidation // *Biochem. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 37, №14. — P. 2839—2845.
53. Mravec B. Salsolinol, a derivative of dopamine, is a possible modulator of catecholaminergic transmission: a review of recent developments // *Physiol. Res.* — 2006. — Vol. 55, №4. — P. 353—364.
54. Musshoff F., Lachenmeier D.W., Schmidt P., Dettmeyer R., Madea B. Systematic regional study of dopamine, norsalsolinol, and (R/S)-salsolinol levels in human brain areas of alcoholics // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2005. — Vol. 29, №1. — P. 46—52.

55. Myers W.D., Ng K.T., Singer G. Effects of naloxone and buprenorphine on intravenous acetaldehyde self-injection in rats // *Physiol. Behav.* — 1984. — Vol. 33, №3. — P. 449—455.
56. Naoi M., Maruyama W., Akao Y., Yi H. Dopamine-derived endogenous N-methyl-(R)-salsolinol: its role in Parkinson's disease // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2002. — Vol. 24, №5. — P. 579—591.
57. Naoi M., Maruyama W., Nagy G.M. Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: occurrence, metabolism and function in human brains // *Neurotoxicology.* — 2004. — Vol. 25, №1—2. — P. 193—204.
58. Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R., Pulighe E., Muggironi G., Nieddu M., Piga A., Lintas A., Diana M. Key role of ethanol-derived acetaldehyde in the motivational properties induced by intragastric ethanol: a conditioned place preference study in the rat // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2008. — Vol. 32, №2. — P. 249—258.
59. Pfau W., Skog K. Exposure to beta-carbolines norharman and harman // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* — 2004. — Vol. 802, №1. — P. 115—126.
60. Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism // *Mol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 9, №6. — P. 570—581.
61. Quertemont E., De Witte P. Conditioned stimulus preference after acetaldehyde but not ethanol injections // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2001. — Vol. 68, №3. — P. 449—454.
62. Quertemont E., Didone V. Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol // *Alcohol. Res. Health.* — 2006. — Vol. 29, №4. — P. 258—265.
63. Quertemont E., Escarabajal M.D., De Witte P. Role of catalase in ethanol-induced conditioned taste aversion: a study with 3-amino-1,2,4-triazole // *Drug Alcohol Depend.* — 2003. — Vol. 70, №1. — P. 77—83.
64. Quertemont E., Tambour S., Tirelli E. The role of acetaldehyde in the neurobehavioral effects of ethanol: a comprehensive review of animal studies // *Prog. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 75, №4. — P. 247—274.
65. Quintanilla M.E., Tampier L. Acetaldehyde-reinforcing effects: differences in low-alcohol-drinking (UChA) and high-alcohol-drinking (UChB) rats // *Alcohol.* — 2003. — Vol. 31, №1—2. — P. 63—69.
66. Rane A., Gawronska-Szklarz B., Svensson J.O. Natural (-)- and unnatural (+)-enantiomers of morphine: comparative metabolism and effect of morphine and phenobarbital treatment // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1985. — Vol. 234, №3. — P. 761—765.
67. Reddy B.V., Sarkar D.K. Effect of alcohol, acetaldehyde, and salsolinol on beta-endorphin secretion from the hypothalamic neurons in primary cultures // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1993. — Vol. 17, №6. — P. 1261—1267.
68. Rodd Z.A., Bell R.L., Zhang Y., Goldstein A., Zaffaroni A., McBride W.J., Li T.K. Salsolinol produces reinforcing effects in the nucleus accumbens shell of alcohol-preferring (P) rats // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27, №3. — P. 440—449.
69. Rodd Z.A., Bell R.L., Zhang Y., Murphy J.M., Goldstein A., Zaffaroni A., Li T.K., McBride W.J. Regional heterogeneity for the intracranial self-administration of ethanol and acetaldehyde within the ventral tegmental area of alcohol-preferring (P) rats: involvement of dopamine and serotonin // *Neuropsychopharmacology.* — 2005. — Vol. 30, №2. — P. 330—338.
70. The reinforcing properties of salsolinol in the ventral tegmental area: evidence for regional heterogeneity and the involvement of serotonin and dopamine // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2008. — Vol. 32, №2. — P. 230—239.
71. Rodd-Henricks Z.A., Melendez R.I., Zaffaroni A., Goldstein A., McBride W.J., Li T.K. The reinforcing effects of acetaldehyde in the posterior ventral tegmental area of alcohol-preferring rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2002. — Vol. 72, №1—2. — P. 55—64.
72. Rommelspacher H., Dufeu P., Schmidt L.G. Harman and norharman in alcoholism: correlations with psychopathology and long-term changes // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1996. — Vol. 20, №1. — P. 3—8.
73. Salmon A.Y., Goren Z., Avissar Y., Soreq H. Human erythrocyte but not brain acetylcholinesterase hydrolyses heroin to morphine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1999. — Vol. 26, №8. — P. 596—600.
74. Sawe J., Svensson J.O., Rane A. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses — no evidence for autoinduction or dose-dependence // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 16, №1. — P. 85—93.
75. Sawynok J. The therapeutic use of heroin: a review of the pharmacological literature // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 64, №1. — P. 1—6.
76. Smith B.R., Amit Z., Splawinsky J. Conditioned place preference induced by intraventricular infusions of acetaldehyde // *Alcohol.* — 1984. — Vol. 1, №3. — P. 193—195.
77. Stohler R., Rommelspacher H., Ladewig D., Dammann G. Beta-carbolines (harman/norharman) are increased in heroin dependent patients // *Ther. Umsch.* — 1993. — Bd 50, №3. — S. 178—181 [Article in German].
78. Taubert D., Grimberg G., Stenzel W., Schomig E. Identification of the endogenous key substrates of the human organic cation transporter OCT2 and their implication in function of dopaminergic neurons // *PLoS ONE.* — 2007. — Vol. 2, №4. — P. e385.
79. Todaka T., Ishida T., Kita H., Narimatsu S., Yamano S. Bioactivation of morphine in human liver: isolation and identification of morphinone, a toxic metabolite // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28, №7. — P. 1275—1280.
80. Toki S., Yamano S. Production of morphinone as a metabolite of morphine and its physiological role // *Yakugaku Zasshi.* — 1999. — Vol. 119, №4. — P. 249—267 [Article in Japanese].
81. van Dorp E.L., Morariu A., Dahan A. Morphine-6-glucuronide: potency and safety compared with morphine // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 9, №11. — P. 1955—1961.
82. Vindenes V., Handal M., Ripel A., Boix F., Morland J. Conditioned place preference induced by morphine and morphine-6-glucuronide in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2006. — Vol. 85, №2. — P. 292—297.
83. Vindenes V., Handal M., Ripel A., Thaulow C.H., Vindenes H.B., Boix F., Morland J. Different time schedules affect conditioned place preference after morphine and morphine-6-glucuronide administration // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2008. — Vol. 89, №3. — P. 374—383.
84. Waller M.B., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Effects of intravenous ethanol and of 4-methylpyrazole on alcohol drinking in alcohol-preferring rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1982. — Vol. 17, №4. — P. 763—768.
85. Ward R.J., Colantuoni C., Dahchour A., Quertemont E., De Witte P. Acetaldehyde-induced changes in monoamine and amino acid extracellular microdialysate content of the nucleus accumbens // *Neuropharmacology.* — 1997. — Vol. 36, №2. — P. 225—232.
86. Wodarz N., Wiesbeck G.A., Rommelspacher H., Riederer P., Boning J. Excretion of beta-carbolines harman and norharman in 24-hour urine of chronic alcoholics during withdrawal and controlled abstinence // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1996. — Vol. 20, №4. — P. 706—710.
87. Wrona M.Z., Waskiewicz J., Han Q.P., Han J., Li H., Dryhurst G. Putative oxidative metabolites of 1-methyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline of potential relevance to the addictive and neurodegenerative consequences of ethanol abuse // *Alcohol.* — 1997. — Vol. 14, №3. — P. 213—223.
88. Yamano S., Takahashi A., Todaka T., Toki S. In vivo and in vitro formation of morphinone from morphine in rat // *Xenobiotica.* — 1997. — Vol. 27, №7. — P. 645—656.

TOXICOLOGICAL PROBLEMS OF MODERN NARCOLOGY

- GOLOVKO A.I.** M.D., professor, senior scientific worker of the research laboratory of the medicinal and ecological toxicology of the scientific research center of the Russian Medical Military Academy, St.-Petersburg, Russia, 194044, Academician Lebedev, 6, tel. (812) 292-32-06, e-mail: prgolovko@inbox.ru
- SOFRONOV A.G.** M.D., professor, Chairman of department of psychiatry of St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St.-Petersburg, Russia, 191015, Kirochnaya, 41, tel. 301-01-05, Chief narcologist of Public Health committee of St. Petersburg government, e-mail: alex-sofronov@yandex.ru
- SOFRONOV H.A.** Academician of RAMS, Chairman of Research Laboratory of Medicinal and Ecological Toxicology of Scientific Research Center of Russian Medical Military Academy, St.-Petersburg, Russia, 194044, Academician Lebedev str., 6, tel. (812) 292-32-06, e-mail: vmeda-dissovet@yandex.ru
- SHILOV V.V.** M.D., professor, Chairman of department of the general and clinical toxicology of St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St.-Petersburg, 191015, Kirochnaya, 41, tel. (812) 784-05-89, e-mail: VShilov@inbox.ru

The problem of the involvement of the toxicokinetic processes of psychoactive substances in the formation of the syndrome of psychological dependence is discussed. It is shown that the development of dependence on heroin is caused not only by the action of the unchanged molecule of narcotic, but also of products of its degradation: monoacetylmorphine, morphine, morphine-6-b-glucuronide. It is demonstrated based on the example of ethanol, that some intermediate products of its biotransformation possess by the high addictive power, while in others it is noted opposite effect. The study of the processes of the toxicokinetics of psychoactive substances is necessary for prediction of addictive diseases in concrete individual, for understanding of the pathogenesis of dependence syndrome and for improving treatment system in the narcologic clinical practice.