

---

---

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

---

---

УДК 616.89-008.441.12/33

*Э.В. Мельник*

### НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Одесский государственный медицинский университет

Исследованиями последних лет установлено, что наркотический потенциал психоактивных веществ зависит от характера их взаимодействия с мезокортико-лимбической дофаминергической системой [6,11,17,49]. Разовые дозы практически всех наркотиков увеличивают дофаминергическую активность в п. accumbens. В частности, при злоупотреблении опиатами и психостимуляторами происходит активация мезолимбических "путей вознаграждения", включающая высвобождение дофамина, который действует на играющие ведущую роль в развитии аддиктивного поведения D1 рецепторы [31]. Несмотря на различия в механизмах действия отдельных вызывающих зависимость веществ, конечная точка приложения у них одна: выброс дофамина - основного нейромедиатора системы награды, в п. accumbens и hippocampus [35-37]. Стимуляция дофаминовой нейротрансмиссии также является основой активирующих свойств наркотических веществ [15,33]. В целом, дофаминергическая мезолимбическая система является основной мишенью для действия веществ, вызывающих самовведение и зависимость [39].

Di Chiara с соавт. (1993, 1995) аргументируют точку зрения о том, что вызывающие зависимость вещества действуют на те же нейромедиаторные системы, что и естественные подкрепляющие стимулы и таким образом могут имитировать их действие. То есть, наркотические вещества по биологическому действию гомологичны естественным стимулам. Естественные стимулы достигают результата непрямым путем посредством воздействия на сенсорные системы и собственных побудительных свойств, в то время как наркотические вещества прямо стимулируют систему награды мозга. Многие психоактивные вещества имитируют побуждающие свойства естественных стимулов и их способность воздействовать на мезолимбическую дофаминовую систему, что является субстратом их мотивационных свойств [21-23]. Полученные Wise R.A. (1992, 1996) результаты позволили

автору утверждать, что прямая электрическая или химическая стимуляция веществами с аддиктивным потенциалом легко становятся привычными именно из-за воздействия на ту же систему награды мозга, на которую действуют и биологические подкрепляющие стимулы, такие как пища и сексуальный контакт [60,61].

Дофамин также вовлечен в индукцию и экспрессию поведенческой сенсibilизации к воздействию различных наркотических веществ. Чувствительность к дофаминстимулирующим свойствам наркотиков ведет к снижению порога реакции на относящиеся к наркотикам стимулы. Прекращение систематического приема наркотических веществ приводит к редукции базальной дофаминовой нейротрансмиссии и снижению чувствительности к условным подкрепляющим стимулам. В ряде исследований показано, что разрушение мезокортиколимбической системы блокирует обстановочные подкрепляющие эффекты опиатов [15,54,57].

Нейрохимически система награды функционирует как комплекс и известно, по крайней мере, еще три нейромедиатора, принимающих участие в процессах подкрепления: серотонин в hypothalamus, энкефалины в ventral tegmental area и п. accumbens, ГАМК в ventral tegmental area и п. accumbens, хотя дофамин играет в этом комплексе ключевую роль [13]. В норме перечисленные нейромедиаторы функционируют совместно в каскаде возбуждение-торможение (между комплексом-стимулом и комплексом-ответом), вызывая ощущение хорошего самочувствия. В соответствии с каскадной теорией подкрепления, нарушения межнейронных взаимодействий приводят к возникновению чувства тревоги, гнева и других негативно окрашенных чувств или влечения к аддиктивному веществу. Алкоголь, например, известен как активатор норэпинефриновой системы в лимбических структурах, что достигается посредством межнейронального каскада, включающего серотонинергические нейроны, опиоидные пептиды и

дофамин. Алкоголь может также действовать прямо, вызывая продукцию нейроаминов, взаимодействующих с опиатными рецепторами или с дофаминовой системой [14]. Генетические аномалии, длительный стресс или продолжительное злоупотребление алкоголем могут привести к самоподдерживаемым паттернам патологического влечения к аддиктивному веществу. Истинность каскадной теории доказана серией экспериментов на линиях крыс, предпочитающих алкоголь воде. В отличие от нормальных крыс, крысы, предпочитающие алкоголь, имеют меньшее количество серотонинсодержащих нейронов в hypothalamus, более высокий уровень энкефалина в этой же структуре, большее количество ГАМК-содержащих нейронов и сниженное содержание дофамина в n. accumbens, а также пониженную чувствительность рецептора дофамина  $D_2$  в некоторых областях лимбической системы [43,45,62]. В данном случае имеет место четырехступенчатый каскад, в котором сниженное количество высвобождаемого дофамина является ключевым звеном в функционировании системы награды у предпочитающих алкоголь крыс. Введение веществ, увеличивающих запасы серотонина в синапсе или напрямую стимулирующих рецепторы  $D_2$ , способствует редукции влечения к алкоголю [45]. Так, агонисты рецепторов  $D_2$  снижают потребление алкоголя предпочитающими алкоголь крысами, в то время как антагонисты этих рецепторов увеличивают прием алкоголя животными [25]. Доказательства в пользу каскадной теории получены и в клинических испытаниях. При назначении аминокислотных прекурсоров серотонина и дофамина и препаратов, содействующих активности энкефалина, больные алкоголизмом ощущали снижение влечения к алкоголю и большую стрессоустойчивость [13,16]. По нашим данным, у больных хроническим алкоголизмом и опийной наркоманией наблюдается повышенная активность серотониновых рецепторов и пониженная - дофаминовых [9].

Алкоголь, барбитураты, бензодиазепины являются веществами, тормозящими активность ЦНС. Несмотря на особенности механизмов действия, все эти вещества увеличивают активность тормозной аминокислоты ГАМК [18,20,29,63]. В ряде случаев активация тормозных путей мозга приводит к блокированию зависимых от них тормозных путей. Эффект ингибции тормозных путей в чистом виде состоит в активации мозга [55]. Предполагается, что этот механизм интерференции с другими тормозными путями играет существенную роль в злоупотреблении дан-

ными препаратами [24].

Анализ литературных данных, касающихся изучения изменений нейромедиаторных систем при остром и хроническом приеме алкоголя и опиатов, наглядно демонстрирует ведущую роль дофаминергической нейромедиаторной системы в эффектах психоактивных веществ. Так, осевой биосубстратный сдвиг при алкоголизме, отражающий болезненное пристрастие к алкоголю, заключается в патологической гиперфункции дофаминергических структур, в частности мезолимбической дофаминовой системы [28,52]. Прекращение приема алкоголя приводит к накоплению в мозге и крови дофамина с явлениями абстинентного синдрома. Возобновление приема спиртного способствует быстрому разрушению избыточно накопленного связанного дофамина. Установлена прямая корреляция между степенью увеличения содержания дофамина в крови и тяжестью абстиненции. Концентрация дофамина у больных алкоголизмом без проявлений абстиненции на 48% выше нормы, при абстинентном синдроме - на 108%, при предделирии - на 200% [1,2] и при делирии - на 358% [10]. Величина экскреции дофамина с мочой является наиболее чувствительным показателем алкоголизации среди всех катехоламинов. Так, при сравнительном изучении экскреции дофамина, адреналина, норадреналина и ДОФА у подростков с систематическим употреблением алкоголя и у здоровых подростков достоверные различия по средним показателям наблюдаются лишь в уровне экскреции дофамина [7].

Прямое отношение к формированию алкогольной мотивации имеет врожденный статус моноаминергических систем [5]. Так, обнаружена взаимосвязь наследственно обусловленного уровня активности ферментов, участвующих в метаболизме катехоламинов, и предрасположенности к формированию алкогольной мотивации [10]. Предполагается, что низкая активность дофамин-бета-гидроксилазы (фермента, контролирующего превращение дофамина в норадреналин) является одним из факторов, определяющих быстроту формирования алкогольной зависимости и степень тяжести алкоголизма [1]. У выведенных линий крыс с наследственно передающимся предпочтением алкоголя содержание дофамина в n. accumbens и t. olfactorii на 25-30 % ниже, чем у крыс без предпочтения алкоголя. В других областях мозга различий в содержании дофамина не выявлено [44]. Эти данные свидетельствуют о нарушениях функционирования дофаминергической системы в лимбических структурах при наличии предпочтения алко-

ля. Учитывая, что перечисленные образования участвуют в действии различных веществ с аддиктивным потенциалом, а алкоголь повышает уровень дофамина, предполагается, что нарушения функционирования мезокортиколимбической дофаминовой системы могут быть основой приверженности к алкоголю. Возможно, предпочтение алкоголя связано с его способностью компенсировать это нарушение. Так, после введения алкоголя уровень метаболитов дофамина в мезокортико-лимбической системе выше у предпочитающих алкоголь животных [27]. Оральное самовведение алкоголя в экспериментальных условиях, где животные получали алкоголь как награду за выполненную задачу, и повышение уровня дофамина в синапсах значительно выше у предпочитающих алкоголь крыс [59]. Эти исследования доказывают, что мезокортиколимбическая дофаминергическая система вовлечена в регуляцию связанного с потреблением алкоголя поведением и что алкоголь может являться более сильным позитивным подкреплением у предпочитающих алкоголь крыс, чем у животных без такого предпочтения. Природа дофаминовой недостаточности у предпочитающих алкоголь животных неизвестна, но может быть следствием следующих причин: снижения синтеза дофамина; пониженного количества содержащих дофамин терминалей; и/или снижения функциональной активности дофаминовых нейронов. Установлены различия в структуре популяции дофаминовых рецепторов: лимбическая система крыс-алкоголиков содержит меньшее количество  $D_2$  рецепторов по сравнению с крысами - неалкоголиками [45,56]. В *t.olfactorii* и *n. accumbens* предпочитающих алкоголь крыс содержится на 20 % меньше рецепторов  $D_2$ . Эти данные, наряду с генетическими исследованиями, подтверждают вовлеченность рецепторов  $D_2$  в предпочтение алкоголя.

С увеличением длительности изучения проблемы количество обнаруженных вовлеченных в болезненные процессы типов дофаминовых рецепторов увеличивается. В частности, установлено, что потребление алкоголя снижают агонисты с высоким аффинитетом к  $D_3$  (7-ОН-ДРАТ) и  $D_4$  (апоморфин) рецепторам [46,47,51]. У крыс, предпочитающих этанол, чувствительность дофаминовых рецепторов несколько ниже, чем у контрольных животных, а у предпочитающих воду - выше, чем у контрольных животных. Существует прямая корреляция между чувствительностью дофаминовых рецепторов миндалины и исходной толерантностью крыс к этанолу [4]. Исследования, проведенные на кафедре

фармакологии университета г.Турку (Финляндия) у 9 больных хроническим алкоголизмом и 8 здоровых добровольцев с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET), показали тенденцию к снижению плотности и аффинитета  $D_2$  рецепторов у больных. Разница в значении этих показателей у больных и здоровых не достигает уровня статистической достоверности, но отношение плотности рецепторов к их аффинности ( $B_{max}/K_d$ ) с высокой степенью достоверности ниже у больных алкоголизмом, чем в контроле. Эти данные наглядно подтверждают участие  $D_2$  дофаминергических механизмов в биологии алкогольной зависимости у мужчин [30,32].

Ряд авторов склонны считать нейрхимической основой подкрепляющих эффектов этанола потенцирование активации ГАМК и ГАМК<sub>A</sub> рецепторов (вызывает релаксацию) и высвобождение дофамина в мезолимбических нейронах (вызывает эйфорию) [38,40,41].

Однократное употребление этанола приводит к выбросу дофамина из пресинаптических образований [42]. Усиленное высвобождение катехоламинов в среднем мозге и лимбических структурах, относящихся к активирующей системе мозга, вызывает фазу психического, вегетативного и двигательного возбуждения и является основой эйфоризирующего действия этилового спирта. Через 1 час в гипоталамусе и среднем мозге обнаруживается снижение концентрации дофамина [1,2]. Вещества, блокирующие активность дофамина, уменьшают самовведение алкоголя у крыс [35,36,53]. В зависимости от дозы, алкоголь может стимулировать локомоторную активность и повышать уровень дофамина в *n. accumbens*. У предпочитающих алкоголь крыс уровень высвобождающегося в ответ на введение алкоголя дофамина выше, чем у крыс с отсутствием предпочтения этанола [59]. Эти данные подтверждают вовлечение мезокортиколимбического пути в подкрепляющее действие алкоголя. Часть подкрепляющих эффектов этанола возможно связана с повышением ингибирующего контроля со стороны ГАМК над другими тормозными нейронами, которые снижают активность дофамина в *ventral tegmental area* [48].

Дофаминергические нейроны *ventral tegmental area* очень чувствительны к этанолу. В то же время возбуждающие эффекты этанола, очевидно, зависят от дозы. Низкие дозы повышают подвижность крыс и увеличивают высвобождение дофамина в *n. accumbens*. Значительные дозы алкоголя, напротив, снижают выброс

дофамина, осуществляя быструю седацию [50].

Повторное потребление алкоголя приводит к развитию толерантности по ряду эффектов: двигательным, седативным, противотревожным и др. Как развивается толерантность к алкоголю, неизвестно, но предполагается, что так как алкоголь влияет на различные нейромедиаторные системы, то в развитии толерантности участвуют большинство или все системы [41].

При длительном употреблении алкоголя происходит постоянный усиленный выброс дофамина, вследствие чего в мозге формируется дефицит медиаторов данной группы, обуславливая соответствующее субъективное состояние: подавленное настроение, снижение активности, работоспособности. Больные алкоголизмом отмечают, что именно отрицательные эмоциональные состояния в период ремиссии часто становятся причиной возврата к употреблению алкоголя [14,29]. Прием на этом фоне умеренной дозы алкоголя вызывает выброс дофамина, временно нормализуя эффективную концентрацию и купируя состояние. Однако это улучшение кратковременно, так как дофамин быстро разрушается и абсолютное его содержание еще более снижается. На этой основе формируется психическая зависимость (ощущение нормализации состояния). Прекращение приема (обрыв усиленного разрушения дофамина) приводит к накоплению в мозге и крови дофамина с развитием делирия. Существует прямая корреляция между степенью увеличения содержания дофамина в крови и тяжестью абстинентного синдрома. Характерно, что те же закономерности наблюдаются при употреблении наркотических веществ [1,2].

Поиск связанных с подкреплением опиатных рецепторов привел исследователей к заключению об их локализации в вентральной области покрышки среднего мозга - зоне локализации мезокортиколимбических синтезирующих дофамин нейронов. Так, животные быстро обучаются вводить себе опиаты в эту область мозга и демонстрируют условное предпочтение места при введении морфина или героина в эту зону мозга. Повреждение вентральной области покрышки среднего мозга полностью блокирует внутривенное введение опиатов, а введение в эту область мозга налоксона выражено тормозит или блокирует это поведение. Исследования выявили ключевую роль активации синтезирующих дофамин нейронов в опосредовании подкрепляющего действия опиатов [12,15,19]. Так, системное введение опиатов или их подведение к отдельным нейронам черного вещества

и вентральной области покрышки сопровождается увеличением частоты их импульсной активности, что коррелирует с увеличением синтеза и катаболизма этого медиатора в местах проекций синтезирующих его клеток. Блокаторы дофаминовых рецепторов тормозят самовведение опиатов и условное предпочтение места их использования. Усиление дофаминовой нейротрансдачи амфетамином или кокаином увеличивает подкрепляющее действие опиатов у животных и выраженность эйфории у человека. Характерно, что двустороннее введение опиатов в вентральную область покрышки среднего мозга, имеющее подкрепляющее действие и сопровождающееся активацией синтезирующих дофамин нейронов, индуцирует также повышение двигательной активности животных. Это позволяет предполагать общность (идентичность) нейрофизиологического и нейрохимического субстрата этих процессов (опиатное подкрепление - двигательная активация). Таким образом, в основе подкрепляющего действия опиатов лежит их способность селективно усиливать дофаминовую передачу в областях проекций мезокортиколимбических синтезирующих дофамин нейронов [6,26].

При однократном введении опиаты обладают немедленным подкрепляющим эффектом и высоким уровнем самовведения как у животных, так и у человека. Многочисленными экспериментами доказана ведущая роль дофамина в подкрепляющем действии опиатов, хотя могут быть вовлечены и другие нейротрансмиттерные системы [21]. Экспериментальные исследования показали, что опиаты повышают активность дофаминовых нейронов в *ventral tegmental area* непрямым путем [35-37]. Нейроны в *ventral tegmental area* содержат тормозной нейромедиатор ГАМК. Эти ГАМК содержащие нейроны имеют на своих мембранах мю-опиатные рецепторы и формируют синапсы с дофаминергическими нейронами. Так как физиологическим действием опиоидов является торможение нейронной активности, стимуляция опиатами мю-опиатных рецепторов на ГАМК содержащих нейронах приводит к уменьшению выброса медиатора, тормозящего дофаминовые нейроны. Конечным эффектом этого действия является повышение активности дофаминовых нейронов в *ventral tegmental area*, что способствует выбросу дофамина в клетках *n. accumbens*. Предполагается, что именно это повышение активности дофаминергической системы обуславливает подкрепляющие и повышающие двигательную активность свойства опиатов.

Повторный прием опиатов приводит к быстрому развитию толерантности ко всем эффектам препаратов, в том числе и подкрепляющим. Существует гипотеза, объясняющая рост толерантности снижением чувствительности опиатных рецепторов [19,21]. Повторная активация рецепторов опиатами приводит к рассогласованию деятельности рецепторов и внутриклеточных механизмов, обеспечивающих их функционирование в норме. Кроме этого, хронический прием опиатов может снизить уровень эндогенных опиоидов из-за истощения регулирующих их выброс механизмов [21,34,58]. При длительном употреблении морфина, так же как и при приеме кокаина, возникают изменения экспрессии генов, обеспечивающих интрацеллюляр-

ные механизмы функционирования нейронов ventral tegmental area и n.accumbens [12]. Эти изменения могут быть основой патологического влечения и дисфорий. О задействованности дофаминергической системы в эффектах хронического введения опиатов свидетельствует распространенность среди больных опиоидной наркоманией экстрапирамидных расстройств, встречающихся у 18,4 % больных [8]. Как известно, с экстрапирамидными расстройствами в большей степени коррелирует дефицит D<sub>2</sub>-рецепторов [3].

Таким образом, приведенные данные убедительно доказывают доминирование дофаминергической нейромедиаторной системы в эффектах психоактивных веществ.

*Е.В. Мельник*

## НЕЙРОХІМІЧНІ ОСНОВИ ДІЇ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН

Одеський державний медичний університет

В огляді аналізуються вітчизняні та зарубіжні літературні дані, присвячені вивченню нейромедіаторних систем, що відіграють ключову роль у дії психоактивних речовин. Основна увага приділяється вивченню дії найбільш розповсюджених у нашій країні психоактивних речовин - алкоголю та опіатів.

Розглядаються характеристики лігандів та відповідних рецепторів. Наведені дані переконливо доводять домінування дофамінергічної нейромедіаторної системи у ефектах психоактивних речовин. (Журнал психіатрії та медичної психології. - 1998. - № 1 (4). - С. 77-82).

*E.V.Melnik*

## NEUROCHEMICAL BASIS OF DRUG ABUSE

Odessa State Medical University

In the review the domestic and foreign literary data devoted to neurotransmitter systems, playing a key role in acting of psychactive substances are analysed. The main attention is given to action of most widespread in our country illicit substances - alcohol and opiates. The characteristics of ligands and appropriate receptors were examined. The given data convincingly prove domination of DOPAergic system in effects of illicit substances. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. - 1998. - № 1 (4). - P. 77-82).

### Література

1. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма // Вестн. АМН СССР.-1988,-№ 3,-С.21-27.
2. Анохина И.П., Коган Б.М. Нарушение различных звеньев регуляции катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме // Вопр.наркол.- 1988, № 3.-С.3-6.
3. Бережкова Л.В. ПЭТ исследования головного мозга больных паркинсонизмом // Журн. неврол. и психиат.- 1995.- Т.95, № 6.- С.93.
4. Бондаренко Г.Г., Векшина Н.Л. Функциональное состояние дофаминовых и опиатных рецепторов мозга у крыс с различным отношением к алкоголю // Проблемы алкоголизма.- М., 1986.- С. 99-104.
5. Дроздов А.З., Христолюбова Н.А., Анохина И.П. Активность некоторых ферментов метаболизма катехоламинов в мозге крыс с различным отношением к потреблению этанола и у их потомства // Вопр.наркол.- 1990.- № 3.-С.14.
6. Кияткин Е.А. Нейрофизиология и нейрохимия наркотической зависимости // Успехи современной биологии.- 1990.- Т. 109, № 1.- С. 130-14 5.
7. Колесов Д.В. (ред) Преодоление алкоголизма у подростков и юношей: психолого-физиологический аспект.- М.: Педагогика,1987.- 112 с.
8. Лукачер Г.Я., Врублевский А.Г., Ласкова Н.Б. Неврологические аспекты опиоидной наркомании // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1987.-№ II.-С. 1653-1657.
9. Мельник Э.В. Характеристики некоторых периферических нейрорецепторов у больных опиоидной наркоманией // Журнал психиатрии и медицинской психологии.- 1997.- № 1 (3).- С.51-54.
10. Морозов Г.В. Современное состояние научных исследований по алкоголизму // Вестн. АМН СССР.- 1988.- № 3.- С.5-10.
11. Bardo M.T., Donohew R.L., Harrington N.G. Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior // Behav Brain Res.- 1996.- Vol.77, N 1-2.- P.23-43.
12. Beitner-Johnson D., Guitart X., Nestler E.J. Common intracellular actions of chronic morphine and cocaine in dopaminergic brain reward regions / P.W Kalivas, H.H. Samson(eds.) // The Neurobiology of Dmg and Alcohol Addiction, Annals of the American Academy of Sciences.- 1992.- Vol.654,- P.70-87.
13. Blum K. A commentary on neurotransmitter restoration as a common mode of treatment for alcohol, cocaine and opiate abuse // Integrative Psychiatry.- 1989.-Vol.6.- P.199-204.
14. Blum K., Koziowski G.P. Ethanol and neuromodulator interactions: a cascade model of reward // Progress in Alcohol Research.- 1990.- N 2.- P. 131-149.
15. Bozarth MA. Opiate reinforcement processes: reassembling multiple mechanisms (review) // Addiction.- 1994.- Vol.89, N II.- P. 1425-1434.
16. Brown R., J., Blum K., Trachtenberg M.C. Neurodynamics of relapse prevention: a neuronutrient approach to outpatient DUI offenders // Journal ofPsychoactive Drugs.-1990.-Vol.22.-P.173-187.

17. Cools A.R., Ellenbrock B.A., Gingrass M.A. et al. Differences in vulnerability and susceptibility to dexamphetamine in Uijmegen high and low responders to novelty: a dose-effect analysis of spatio-temporal programming of behaviour // *Psychopharmacology*.- 1997.- Vol.132, N 2.- P. 181-187.
18. Cox B.J., Norton G.R., Swinson R.P. et al. Substance abuse and panic-related anxiety: a critical review // *Behav Res Ther.*- 1990.- Vol.28.- P.385-393.
19. Cox B.M., Werling, L.L. Opioid tolerance and dependence / J. Pratt (ed.) // *The Biological Basis of Drug Tolerance and Dependence*.- London: Academic Press, 1991.
20. Cox B.J., Swinson R.P., Shulman I.D. et al. Gender effects and alcohol use in panic disorder with agoraphobia // *Behav Res Ther.*- 1993.- Vol.31.- P.413-416.
21. Di Chiara G., North, R.A. Neurobiology of opiate abuse // *Trends in Pharmacological Sciences*.- 1992.- Vol.13.- P.185-193.
22. Di Chiara G., Acquas E., Tanda G., Cadoni C. Drugs of abuse: biochemical surrogates of specific aspects of natural reward? // *Biochem Soc Symp.*- 1993.- Vol.59.- P.65-81.
23. Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation // *Drug Alcohol Depend.*- 1995.- Vol.38, N 2.- P.95-137.
24. Di Chiara G., Acquas E., Tanda G. Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link // *Alcohol*.- 1996.- Vol. 13, N 1.- P.13-14.
25. Dyr W., McBride W.J., Lumeng T.K. et al. Effects of D1 and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high alcohol-drinking (HAD) line of rats // *Alcohol*.- 1993.- Vol.10.- P.207-212.
26. Eastwood C. Morphine induces an increase in mesenteric afferent activity in the anaesthetized rat via m-opioid receptors // *J Physiol Proc.*- 1994.- 481.- P. 13.
27. Fadda F., Mosca E., Colombo G., et al. Alcohol-preferring rats: genetic sensitivity to alcohol-induced stimulation of dopamine metabolism // *Physiology and Behavior*.- 1990.- Vol.47.- P.727-729.
28. Fahlke C., Hard E., Eriksson C. Amphetamine-induced hyperactivity: differences between rats with high or low preference for alcohol // *Alcoholism: Clin and Exp Res* .- 1994.- 18, N 2.- P.46.
29. George D.T., Nutt D.J., Dwyer B.A., Linnoila M. Alcoholism and panic disorder: is the comorbidity more than coincidence? // *Acta Psychiatr Scand.*- 1990.- Vol.81.- P.97-107.
30. Hemz A., Schmidt L.G., Reischies F.M. Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients - neurobiological correlates (review) // *Pharmacopsychiatry*.- 1994.- Vol.27, N 1.- P.7-10.
31. Herz A. Neurobiological principles of drug dependence. Exemplified by opioids and psychostimulants // *Nervenarzt*- 1995.- Vol.66, suppl.1.- P.3-14.
32. Littleton J., Little H. Current concepts of ethanol dependence (review) // *Psychiatry Res.*- 1994.- Vol.89, N II.- P.1397-1412.
33. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L., Li T.K. Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selective rats // *Alcohol*.- 1990.- Vol.?.- P. 199-205.
34. McBride W.J., Murphy J.M., Gatto G.J. et al. Serotonin and dopamine systems regulating alcohol intake // *Alcohol and Alcoholism*.- 1991.- Vol. 1.- P.411-416.
35. McBride W.J., Murphy J.M., Gatto G.J. et al. CNS mechanisms of alcohol drinking in genetically selected lines of rats // *Alcohol and Alcoholism*.- 1992.- Vol.27 (supplement 2), N 16.
36. Nestler E.J. Molecular mechanisms of drug addiction // *The Journal of Neuroscience*.- 1992.- Vol. 12.- P.2439-2450.
37. Nestler E.J. Hard target: understanding dopaminergic neurotransmission (review) // *Cell*.- 1994.- Vol.79, N 6.- P.945-956.
38. Nevo I., Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism // *Neurochem Int.*- 1995.- Vol.26, N 4.- P.305-336.
39. Piazza P.V., Rouge-Pont F., Deroche V. Individual vulnerability to psychostimulant drugs // *Behav Pharmacol.*- 1994.- 5, N 1.- P.39.
40. Pihl R.O., Peterson J.B. Alcoholism: the role of different motivational systems // *J Psychiatry Neurosci.*- 1995.- Vol.20, N 5.- P.372-397.
41. Russel R.N., McBride W.J., Lumeng L. Effects of dopamine D3 and D4 receptor agonists on ethanol consumption in high alcohol drinking and alcohol-preferring rats // *Alc Clin exp Res.*- 1994.- Vol. 18, N 2.- P.488.
42. Samson H.H., Harris R.A. Neurobiology of alcohol abuse // *Trends in Pharmacological Science*.- 1992.- Vol. 13.- P.206-211.
43. Samson H.H., Tolliver G.A., Haraguchi X. et al. Alcohol self-administration: role of mesolimbic dopamine / P.W. Kalivas, and H.H. Samson (eds.) // *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction, Annals of the American Academy of Sciences*.- 1992.- Vol.654.- P.242-253.
44. Shippenberg T.S., Herz A., Spanagel R. Conditioning of opioid reinforcement: neuroanatomical and neurochemical substrates / P.W. Kalivas, and H.H. Samson (eds.) // *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction, Annals of the American Academy of Sciences*.- 1992.- Vol.654.- P.347-356.
45. Simson P.E., Criswell H.E., Breese G.R. Inhibition of NMDA-evoked electrophysiological activity by ethanol in selected brain regions: evidence for ethanol sensitive and ethanol insensitive NMDA-evoked response // *Brain Research*.- 1993.- Vol.607.- P.9-16.
46. Stefani E., Frau M., Garau M.G. et al. Alcohol-preferring rats have fewer dopamine D2 receptors in the limbic system // *Alcohol and Alcoholism*.- 1992.- Vol.27.- P. 127-130.
47. Stewart J. Neurobiology of conditioning to drugs of abuse / P.W. Kalivas, and H.H. Samson (eds.) // *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction, Annals of the American Academy of Sciences*.- 1992.- Vol.654.- P.335-346.
48. Trujillo K.A., Akil H. Opiate tolerance and dependence: recent finding and synthesis (review) // *New Biologist*.- 1991.- Vol.3, N 10.- P.915-923.
49. Weiss F., Herd Y.L., Ungerstedt U. et al. Neurochemical correlates of cocaine and ethanol self-administration / P.W. Kalivas, and H.H. Samson (eds.) // *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction, Annals of the American Academy of Sciences*.- 1992.- Vol.654.- P.220-241.
50. Wise R.A., Bauco P., Cariezon W.A. Self-stimulation and drug reward mechanisms / P.W. Kalivas, and H.H. Samson (eds.) // *The Neurobiology of Drug and Alcohol Addiction, Annals of the American Academy of Sciences*.- 1992.- Vol.654.- P. 192-198.
51. Wise R.A. Addictive drugs and brain stimulation reward // *Annu Rev Neurosci*.- 1996.- Vol.19.- P.319-340.
52. Zhou F. C., Bledsoe S., Lumeng L., Li T.-K. Serotonergic immunostained terminal fibers are decreased in selected brain areas of alcohol-preferring P rats // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*.- 1990.- Vol.14.- P.355.
53. Zorumski C.F., Isenberg K.E. Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry // *Am J Psychiatry*.- 1991.- Vol.148.- P.162-173.

Поступила в редакцию 4.04.98г.