

УДК 615.9:613.81/83 + 615.213/214:616.8 + 591.18

©Коллектив авторов

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УЛЬТРАБЫСТРОЙ ОПИАТНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

*А.И.Головко¹, Л.В.Леонтьева², С.И.Головко¹, С.Ю.Зефиоров¹,
Д.А.Коноплин¹, О.И.Романенко¹.*

¹Северо-западный региональный медицинский лечебно-диагностический центр "Бехтерев", 198096 Санкт-Петербург, ул. Корабельная д.6, Тел. (812) 183-93-57, 324-04-18, 232-35-17, Факс (812) 328-13-24, Эл. почта: teplicky@infopro.spb.su;

²Университет штата Западная Вирджиния, США, Box 9151, Morgantown, WV 26505-9151, USA, Тел. (304) 293-15-28, Факс (304) 293-02-65, Эл. почта: Luba 105@hotmail.com.

Ультрабыстрая опиатная детоксикация (УБОД) – новый метод для ускорения абстинентного синдрома с использованием μ -опиоидных антагонистов. Методические аспекты УБОД достаточно полно отражены в научной литературе. Значительно меньшее внимание уделено обсуждению нейрохимических аспектов. Обсуждается предположение о том, что воздействие налоксоном или налтрексоном сопровождается усилением опиоидергической нейротрансмиссии. Параллельно развиваются изменения в сопряженных нейромедиаторных системах: норадренергических, серотонинергических, ГАМК-ергических, холинергических и глутаматергических. В данном обзоре обсуждаются нейрохимические аспекты нового метода детоксикации.

Ключевые слова: наркомания опиатная, нейрохимия, рецепторы, ультрабыстрая опиатная детоксикация.

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы в РФ отмечается неуклонный рост числа больных наркоманиями. Важнейшую группу среди них составляют пациенты с опиатной наркоманией. Их лечение начинается с устранения проявлений абстинентного синдрома. В «классическом» варианте эта проблема решается в течение достаточно длительного времени с включением в лечебные схемы препаратов различных фармакологических групп [1]. Не всегда удается полностью устранить проявления абстинентного синдрома. Ультрабыстрая опиатная детоксикация (УБОД) в этом плане многократно ускоряет протекание начального этапа абстиненции после отнятия наркотика и позволяет пройти его без тягостных субъективных переживаний [2, 3].

Процедура предполагает длительную инфузию антагонистов опиоидных рецепторов (налоксона и/или налтрексона) в условиях наркоза или глубокой седации. Подробное описание методики, перечни лекарственных средств, аппаратное обеспечение представлены в ряде обзоров [4-6].

Обращает на себя внимание терминологическое многообразие, связанное с рассматриваемой проблемой: быстрая опиатная/опиоидная детоксикация (rapid opiate/opioid detoxification) [7, 8], ультрабыстрая опиатная/опиоидная детоксикация (ultra rapid opiate/opioid detoxification) [4, 9-11], ultra short opioid

detoxification [12], forced opioid detoxification [13]. По-видимому, справедливо будет согласиться с мнением авторов [6, 14] о том, что методические подходы целесообразно разделить на две основные группы. При быстрой опиатной детоксикации начальная фаза абстинентного синдрома ускоряется путем последовательного назначения опиоидных антагонистов налоксона или налтрексона. При проведении ультрабыстрой опиатной детоксикации инфузия (или внутривенное введение) антагонистов осуществляется в условиях общего наркоза или глубокой седации [6].

Процедура проводится в отделении реанимации с необходимым мониторингом жизненных функций [4]. В перечне лекарственных средств основное место занимают антагонисты налоксон и налтрексон. Анальгетическое «прикрытие» обостряющегося абстинентного синдрома обеспечивают пропופол [15], мидазолам [10], метогекситал [16], другие анальгетики/седатики. Возможно применение миорелаксантов [17]. В качестве патогенетического средства может рассматриваться клонидин [10]. Селективный антагонист серотониновых рецепторов 3-го подтипа ондансетрон (зофран) и октреотид (синтетический аналог соматостатина) назначаются для купирования гастроинтестинальных расстройств [5, 10].

С определенной уверенностью можно говорить о том, что методические и экономические аспекты УБОД представлены в литературе достаточно богато. Значительно меньшее внимание уделено нейрофизиологическим и нейрохимическим основам данного метода. Обсуждению некоторых из названных проблем посвящена данная работа.

Механизмы лечебной активности УБОД, связанные с токсикокинетикой метаболитов героина

Наиболее ярким проявлением эффективности УБОД можно считать быстрое купирование аналгической симптоматики. Достаточно успешно устраняются и проявления вегетативных нарушений. Дезактуализация влечения к опиоидам, диссомнические и психотические расстройства под влиянием данной методики нивелируются менее успешно. Понимание токсикологических и нейрофизиологических основ УБОД позволило бы оптимизировать поиск путей для ее совершенствования с целью устранения максимально возможного числа остаточных проявлений абстинентного синдрома.

Токсикокинетический аспект проблемы базируется на том, что используемые в процессе УБОД опиоидные антагонисты и другие фармакологические агенты влияют на скорость элиминации метаболитов героина (6-моноацетилморфин, морфин-6-β-глюкуронид и морфин) из организма. Не менее значимой является оценка возможности вытеснения перечисленных метаболитов из опиоидных рецепторов и восстановление эффективности опиоидной нейротрансмиссии.

В экспериментах, выполненных на крысах, налоксон достоверно снижал концентрацию морфина в различных структурах головного мозга, но выявленные изменения не коррелировали с региональным распределением опиоидных нервных окончаний. Из этого сделано заключение, что понижение содержания наркотика в структурах головного мозга под влиянием антагониста не связано с вытеснением морфина с поверхности рецепторов [18].

По данным Dum и др. [19], налоксон не влиял на концентрацию морфина в головном мозге мышей. Результат не зависел от того получали ли животные наркотик однократно или хронически. В то же время, имеются сообщения о том,

что другой антагонист – налтрексон - повышал концентрацию морфина в различных структурах головного мозга крыс [20].

На фоне антагонистов выявлены колебания концентрации морфина в плазме экспериментальных животных [18, 21]. Так, налоксон вызывал кратковременное повышение содержания наркотика в крови собак [21, 22]. Выявленный феномен, по мнению авторов, связан со способностью антагониста вытеснять морфин из мест неспецифического связывания на поверхности тучных клеток.

Значительные сдвиги концентрации морфина в плазме крыс вызывал налтрексон. Однако выраженность этих изменений не связана с увеличением дозы антагониста. Например, при дозе налтрексона 0,625 мг/кг все показатели токсикокинетики морфина (AUC, C_{max}, t_{1/2}, MRT и др.) статистически значимо отличались от соответствующих показателей группы животных, получавших только наркотик. Налтрексон в дозе 2,5 мг/кг вызывал достоверно менее выраженные сдвиги параметров кинетики морфина [23].

Из приведенных работ можно сделать заключение, что вытеснение метаболитов героина из мест специфического связывания (опиоидные рецепторы) вряд ли играет решающую роль в изменениях показателей токсикокинетики в процессе УБОД. Гораздо значимее диссоциация наркотиков из мест неспецифического связывания (например, из тучных клеток). Можно предположить, что антагонисты индуцируют сдвиги кинетики героина и метаболитов в процессе УБОД посредством влияния и на другие места неспецифического связывания.

Имеются сообщения о способности антагонистов изменять скорость метаболических превращений опиатов/опиоидов. Как известно, основной путь их биотрансформации – глюкуронидная конъюгация с образованием малоактивного морфин-3-β-глюкуронида и морфин-6-β-глюкуронида, превосходящего по анальгетической активности морфин [24]. Налоксон, обладающий более высоким в сравнении с морфином сродством к УДФ-глюкуронозилтрансферазе, не только изменяет скорость конъюгации наркотика, но и меняет соотношение образующихся при этом конъюгатов [25, 26].

Анализируя данные токсикометрии метаболитов героина в процессе УБОД [2, 6], трудно сделать окончательное заключение о закономерностях этого процесса. Еще более сложно экстраполировать их в плане значимости при оценке эффективности самой процедуры и механизмов ее действия.

УБОД и опиоидергические нейромедиаторные системы

Традиционно патогенез опиатной наркомании рассматривают с нескольких точек зрения:

- со структурно-анатомических позиций (какие структуры головного мозга вовлечены в формирование толерантности, зависимости, абстинентного синдрома);
- с нейрофизиологических позиций (субординированность структур, формирование нейронных цепей, ответственных за развитие влечения к психоактивному веществу, память о его эффектах, многоуровневые взаимодействия структур в период аддиктивного поведения, нейрональные и структурные основы эмоционального реагирования и т.д.);
- нейрохимический уровень (какие нейромедиаторные системы вовлечены в патогенез опиатной наркомании, динамика их изменений при

наркотизации, их роль в становлении феноменов толерантности, зависимости, абстинентного синдрома, ремиссии).

Перечень нейромедиаторов, вовлеченных в патогенез опиатной наркомании, непрерывно пополняется. Главенствующие позиции в этом списке по-прежнему сохраняют дофаминергические, норадренергические, серотонинергические, опиоидергические, глутаматергические, ГАМКергические, а также холинергические системы. Все они в той или иной мере участвуют в формировании картины абстинентного синдрома. При этом изменения дофаминовой нейротрансмиссии могут составлять основу аддиктивных форм поведения, сдвигов эмоциональной сферы, актуализации влечения к наркотику. Норадренергические системы вовлечены в формирование сомато-вегетативной симптоматики, а опиоидная нейροпередача - альгического синдрома.

Имеются доказательства в пользу развития значительных сдвигов перечисленных нейромедиаторных систем при инфузии антагонистов в условиях хронической наркотизации опиатами/опиоидами [17, 27-30]. Представляется, что решающую роль в этих изменениях играет модуляция опиоидной нейροпередачи. Учитывая антагонистическую основу фармакологической активности налоксона и налтрексона, можно предполагать развитие на начальном этапе УБОД острого дефицита данной нейροпередачи. Возможно, этот феномен и стремительное развитие абстинентного синдрома служат триггером последующей нормализации (усиления) опиоидной нейротрансмиссии с параллельными перестройками сопряженных медиаторных систем (катехоламинергических, аминокислотных и др.).

Хроническая наркотизация сопровождается сдвигами синтеза, хранения и экзocитоза опиоидов [31-33]. Изменения сложно интерпретировать как закономерные. Они отличаются мозаичностью в зависимости от вида животных, изучаемой структуры головного мозга, периода наркотизации и других причин [31-36].

Столь же пестрая картина выявлялась и при попытке оценить влияние инфузии антагонистов опиоидных рецепторов на метаболизм опиоидных нейропептидов у интактных животных, а также в условиях одновременной хронической наркотизации [34, 36-38]. Все сказанное позволяет со значительной осторожностью говорить о вовлечении изменений обмена опиоидных пептидов в механизмы лечебного действия УБОД.

Хроническое воздействие агонистами обычно сопровождается понижением количества пре- и постсинаптических рецепторов (down-regulation). Параллельно может развиваться функциональная недостаточность данного вида нейротрансмиссии (десенситизация). В полной мере такие рассуждения применимы и к опиоидным нервным окончаниям в условиях хронического воздействия опиатами/опиоидами, являющихся агонистами названных рецепторов [39].

В действительности феномен down-regulation при хроническом воздействии опиоидными агонистами выявлялся далеко не во всех биологических системах. Напротив, в некоторых работах показано, что на ранних стадиях наркотизации, прослеживалось обратное явление - увеличение плотности опиоидных рецепторов (up-regulation).

Так, в одном из первых исследований такого плана мышам имплантировали морфин под кожу спины. Через 2-108 часов специфическое связывание [^3H]-дигидроморфина с мембранами мозга было достоверно повышено [40].

Nitzemann и др. [41] установили повышение специфического связывания [^3H]-налоксона (концентрация лиганда 60 нМ) с синаптосомально-митохондриальными мембранами мозга мышей к исходу 2-х суток хронического воздействия морфином.

Постоянная инфузия фентанила мышам в диапазоне суточных доз 0,03-1 мг/кг в течение 7 дней сопровождалась повышением плотности μ -рецепторов в головном мозге. Анальгетик в более высокой дозе индуцировал явление down-regulation. Несколько иная картина выявлялась при хроническом воздействии морфином. В таких экспериментах первые трое суток количество нервных окончаний достоверно возрастало, а в последующем показатель возвращался к исходному [42].

Японские исследователи в опытах на морских свинках установили повышение специфического связывания лигандов μ -, δ - и κ -рецепторов с мембранами мозга к исходу 2-х суток с момента имплантации морфина [43].

Феномен же down-regulation отчетливо выявлялся при хроническом воздействии опиоидными агонистами в экспериментах *in vitro* на клеточных культурах [39, 44, 45] и на клонированных рецепторах [46].

На результаты подобных опытов оказывают влияние многие факторы: вид и пол экспериментальных животных, сроки и путь наркотизации, химическое строение и доза наркотика, методы оценки характеристик рецепторов, используемый в исследовании радиолиганд, оцениваемая структура (структуры) головного мозга и т.д.

В качестве примера можно привести результаты работы [47], в которой показано достоверное снижение специфического связывания ^3H -налоксона с поверхностью диссоциированных нейронов головного мозга крыс в условиях длительной наркотизации морфином. Противоположное изменение (up-regulation) обнаруживалось при использовании в радиолигандном анализе гомогенатов тканей.

Davis и др. [48] оценивали плотность опиоидных рецепторов в тонких срезах, включающих стриатум, диэнцефалон и передний мезэнцефалон крыс на фоне хронической наркотизации морфином. Установлено достоверное снижение интенсивности специфического связывания ^3H -морфина через 36 часов, 72 часа и 3 недели после подкожной имплантации наркотика. В процессе абстинентного синдрома (т.е. после извлечения капсул) изучаемый показатель постепенно возвращался к исходному. В этом исследовании установлено, что характеристики специфического связывания лигандов опиоидных рецепторов (^3H -морфина, ^3H -налоксона и ^3H -эторфина) различались в опытной и контрольной группах в зависимости от ионного и белкового состава среды инкубации, агонистов и антагонистов, используемых для вытеснения радиоактивных маркеров.

Следует подчеркнуть, что в приведенной и в более ранней работах этих же авторов [48, 49] радиолигандный анализ начинался с инкубирования срезов в присутствии лигандов. Такой подход представляется более щадящим в сравнении с использованием синаптических мембран после гомогенизации тканей.

Изменения функционального состояния опиоидных рецепторов при хронической наркотизации важны с точки зрения формирования толерантности и зависимости. Следует признать, что анализ результатов ряда работ, в том числе и наиболее ранних [40, 41, 50], не позволяет сформулировать однозначный вывод по этой проблеме (табл. 1).

В понимании механизмов изменения плотности опиоидных рецепторов при героиновой наркомании существуют определенные сложности. Дело в том, что мишенями самого героина и его метаболитов (6-моноацетилморфина, морфин-6-β-глюкуронида) являются как «классические» μ- и δ-окончания, так и особый сайт μ-опиоидных рецепторов [63-67]. Установлено также, что агонистами этого до конца не идентифицированного пула выступают также фентанил и этонитазин [66], а избирательным антагонистом является 3-метоксиналтрексон [63, 68, 69].

Таблица 1. Влияние агонистов на опиоидные рецепторы

№	Биологическая система	Агонист	Период исследования	Структура	Плотность опиоидных рецепторов	Источник
1.	<i>In vitro</i>	Эторфин хронически	Экспозиция несколько часов	Клетки нейробластомы X glioma NG 108-15	↓ μ, δ*	39
2.	Мыши	Морфин хронически	Толерантность	Головной мозг	↑ μ, δ*	40
3.	Мыши	Морфин хронически	Толерантность	Головной мозг	↑ μ, δ*	41
4.	Мыши	Эторфин хронически	Толерантность	Головной мозг	↓ μ	42
5.	Мыши	Фентанил хронически, низкие дозы	Толерантность	Головной мозг	↑ μ	42
6.	Мыши	Фентанил хронически, высокие дозы	Толерантность	Головной мозг	↓ μ	42
7.	Мыши	Морфин хронически	Толерантность, начальный период	Головной мозг	↑ μ	42
8.	Мыши	Морфин хронически	Толерантность, поздний период	Головной мозг	N μ	42
9.	Морские свинки	Морфин хронически	Абстиненция	Головной мозг	↑ μ, δ, κ	43
10.	<i>In vitro</i>	Инкубация с морфином в течение 5 ч	Толерантность	Клетки 7315 С	N μ	44
11.	<i>In vitro</i>	То же, но в течение 48 ч	Толерантность	Клетки 7315 С	↓ μ	44
12.	<i>In vitro</i>	Инкубация с морфином не более 72 часов	Толерантность	Клетки нейробластомы человека SH-5Y5Y	↓ μ	45
13.	<i>In vitro</i>	Пептид-агонист DAMGO	Экспозиция с агонистом 1 час	μ-Опиоидные рецепторы, клонированные в клетках яичника китайского хомячка	↓ μ	46
14.	<i>In vitro</i>	Пептид-агонист DAMGO	Экспозиция с агонистом 1 час	μ-Опиоидные рецепторы, клонированные в клетках почки китайского хомячка	N μ	46
15.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Нейроны головного мозга	↓ μ, δ*	47
16.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Гомогенат головного мозга	↑ μ, δ*	47
17.	Крысы	Морфин хронически	Абстиненция	Срезы стриатума, диэнцефалона и переднего мезэнцефалона	↓ μ, δ*	48, 49
18.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Головной мозг без мозжечка	N μ, δ*	50
19.	Мыши	Морфин хронически	Толерантность	Стриатум, ствол	N μ, δ	51
20.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Фронтальная и затылочная кора, таламус, гиппокамп, стриатум, ствол	↓ μ	52
21.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Париетальная, кора	N μ	52
22.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Фронтальная, затылочная и парietальная кора, стриатум	↑ κ ₁	52
23.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Ствол	N κ ₁	52
24.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Фронтальная и парietальная кора	↑ δ ₂	52
25.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Затылочная кора, стриатум	N δ ₂	52
26.	Крысы	Бупренорфин	Абстиненция	Фронтальная, затылочная и парietальная кора	N δ ₁	52

НЕЙРОХИМИЯ ОПИАТНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

27.	Мыши C57BL/6J	Морфин хронически	Начало абстиненции	Фронтальная кора	N μ	53
28.	Мыши C57BL/6J	Морфин хронически	Начало абстиненции	Стриатум	↓ μ	53
29.	Мыши DBA/2J	Морфин хронически	Начало абстиненции	Фронтальная кора, стриатум	N μ	53
30.	Крысы	Фентанил хронически	Толерантность	Головной и спинной мозг	N μ	54
31.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Стриатум, кора больших полушарий	N μ	55
32.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Головной мозг	Односайтная модель μ- опиоидных рецепторов вместо двухсайтной в контроле	56
33.	Крысы	Героин хронически	Толерантность	Головной мозг	Двухсайтная модель, но плотность высокоаффин- ных рецепторов выше в сравнении с контролем	56
34.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность, абстиненция	Спинной мозг	↑ μ	57
35.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность, абстиненция	Кора больших полушарий	N μ	57
36.	Мыши	Морфин хронически	Толерантность, абстиненция	Стриатум	↑ μ, δ	58
37.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Миндалины, стриатум	↑ μ, δ; N κ	59
38.	Крысы	Морфин хронически	Толерантность	Гипоталамус, гиппокамп, кора больших полушарий, ствол, средний мозг, спинной мозг	N μ, δ, κ	59
39.	Крысы	Морфин хронически	Абстиненция	Миндалины, стриатум, гипоталамус, гиппокамп, кора больших полушарий, ствол, средний мозг, спинной мозг	N μ, δ, κ	59
40.	Крысы	Фентанил хронически	Абстиненция	Гиппокамп	↓ μ	60
41.	Крысы	Фентанил хронически	Абстиненция	Фронтальная кора, прилежащее ядро, минда- лина, гиппокамп, черная субстанция, околопро- водное серое вещество, верхний бугорок	N μ	60
42.	Опиатные наркоманы, умершие от передозировки героином или метадонном	Героин/метадон	Посмертно	Фронтальная кора	N μ	61
43.	Опиатные наркоманы, умершие от передозировки	Героин/метадон	Посмертно	Фронтальная кора, таламус, хвостатое ядро	N μ	62

Примечания: ↑ - достоверное повышение значения показателя; ↓ - достоверное понижение значения показателя; N - отсутствие достоверных изменений. В большинстве исследований оценивалось сродство опиоидных рецепторов к лигандам; чаще в условиях хронического воздействия агонистами данный показатель не изменялся, однако в работах [57, 58] выявлены сдвиги аффинитета рецепторов. * - В этих работах не говорится о подтипах опиоидных рецепторов. Оценивалась суммарная величина специфического связывания неселективных радиолигандов.

В опытах на мышах продемонстрирована способность 3-метоксиналтрексона селективно блокировать анальгетические эффекты героина и

морфин-6-β-глюкуронида. Действие антагониста не было связано с μ-, δ-, κ₁- и κ₂-рецепторами [63]. В экспериментах на крысах 3-метоксиналтрексон в 10 раз сильнее антагонизировал анальгетическое действие героина и 6-моноацетилморфина в сравнении с морфином. Более выраженными были эффекты 3-метоксиналтрексона на поведение самовведения героина в сравнении с соответствующим показателем для морфина [68].

Более однозначная картина выявлялась при оценке характеристик опиоидных рецепторов при хронических воздействиях антагонистами. В таких условиях почти всегда наблюдалось повышение специфического связывания радиоактивных лигандов (up-regulation).

Первые радиолигандные исследования по оценке влияния инфузии антагонистов на плотность опиоидных рецепторов выполнены более четверти века назад. Так, еще в 1973 году Pert и др. [40] показали, что налоксон в диапазоне доз 0,02-20 мг/кг при однократном внутрибрюшинном введении мышам повышал специфическое связывание [³H]-налоксона с синаптическими мембранами мозга (от 11% до 74%). Другие антагонисты опиоидных рецепторов (налорфин, леваллорфан) обладали сходным действием. Математический анализ данных показал, что усиление связывания радиоактивных лигандов обусловлено возрастанием числа мест специфического связывания, а не изменениями их аффинитета.

В Калифорнийском университете изучали влияние длительного воздействия налоксоном на количество мест связывания [³H]-налоксона в мозге мышей. Установлено, что имплантация антагониста экспериментальным животным сопровождалась усилением связывания лиганда с синаптосомально-митохондриальной фракцией мембран к исходу 2-х и 3-х суток [41].

Следует учитывать, что результаты приведенных работ не позволяют говорить о том, какой именно подтип опиоидных рецепторов подвергся изменениям, так как представления о μ-, δ- и κ рецепторах к началу 70-х гг. еще не сформировались. Значительно позже было осуществлено внутримембранное реконструирование рецепторов и их клонирование – в конце 80-х – начале 90-х гг. [70 - 72].

В работах, выполненных позднее, показано, что хроническое воздействие антагонистами индуцировало возрастание плотности как μ-, так и δ-рецепторов. Например, при внутрибрюшинном введении мышам налоксона в течение 2-х суток отмечалось возрастание плотности μ- и δ-окончаний на 26% и 33%, соответственно. Соответствующий прирост в стволе составил 81% и 45%. В параллельной серии опытов оценивали увеличение плотности опиоидных рецепторов в динамике. В таких условиях увеличение специфического связывания неселективного μ-δ-лиганда [³H]-метэнкефалинамида выявлялось раньше в стриатуме, а затем – в стволе и коре больших полушарий [51]. Нарастание плотности μ-рецепторов в описываемых условиях продемонстрировано также и в спинном мозге [73].

Явление up-regulation при хроническом воздействии налтрексоном доказано и в отношении каппа-опиоидных рецепторов головного мозга [74]. Однако в исследовании [75] подобные изменения выявлены не были.

Кратковременное воздействие налтрексоном может инициировать парадоксальные результаты – понижение плотности опиоидных рецепторов (down-regulation). Так, через 1 час после внутрибрюшинной инъекции антагониста

в заднем мозге крыс отмечено достоверное снижение числа δ -рецепторов. В стриатуме, гиппокампе и коре больших полушарий показатель оставался в пределах исходного. Лишь к исходу 48 часов от начала эксперимента во всех структурах выявлена up-regulation [76].

В работе [77] клетки мозга плода крысы, экспрессирующие все три типа опиоидных рецепторов, экспонировали к налтрексону. К исходу 7-х суток экспозиции развивалась «классическая» картина: плотность рецепторов повышалась без существенных сдвигов их аффинности. Однако в более ранние сроки эксперимента – через 48 часов обнаружено снижение плотности μ - и δ -рецепторов. Это позволило авторам высказать предположение, что на начальном этапе воздействия налтрексон проявлял свойства опиоидного агониста.

Определенные сложности выявились и при интерпретации молекулярных аспектов рецептирования налоксона. Существуют предположения о наличии у него свойств обратного (инверсивного) агониста. Это означает, что налоксон изменяет конформацию рецептора (т.е. действует как агонист). Такой вариант событий возможен лишь при предварительной активации истинным агонистом, например морфином. В последующем происходит стабилизация рецептора в неактивном состоянии [78]. Не ясно, как сказывается на эффективности УБОД представленное свойство. Возможно, приведенные данные имеют отношение к тому факту, что при выполнении процедуры УБОД специалисты все чаще предпочитают использовать вместо налоксона налтрексон [15, 17].

Таблица 2. Влияние антагонистов на опиоидные рецепторы

№	Биологическая система	Антагонист	Структура	Плотность ОР	Источник
1.	Мыши	Налоксон хронически	Головной мозг	$\uparrow \mu$	42
2.	Клетки нейробластомы	Налоксон хронически <i>in vitro</i>	Клетки нейробластомы человека SH-SY5Y	$\uparrow \mu$	45
3.	Мыши	Налоксон хронически	Стриатум, ствол	$\uparrow \mu, \delta$	51
4.	Крысы	Налтрексон хронически	Стриатум, кора больших полушарий	$\uparrow \mu$	55
5.	Крысы	Налтрексон хронически	Прилежащее ядро, миндалины, гипоталамус, околопроводное серое вещество, верхний бугорок	$\uparrow \mu$	60
6.	Крысы	Налтрексон хронически	Фронтальная кора, стриатум, гиппокамп, черная субстанция	N μ	60
7.	Крысы	Налтрексон хронически на фоне предварит. возд. Фентанилом	10 дискретных областей головного мозга: фронтальная кора, стриатум и др.	$\uparrow \mu$	60
8.	Мыши	Налоксон хронически	Головной мозг, спинной мозг	$\uparrow \mu$	73
9.	Мыши	Налтрексон хронически	Головной мозг	$\uparrow \mu, \delta$ и к	74
10.	Крысы	Налтрексон хронически	Головной мозг	$\uparrow \mu, \delta, N$ к	75
11.	Крысы	Налтрексон, экспозиция 1 час	Задний мозг	$\downarrow \delta_2$	76
12.	Крысы	Налтрексон, экспозиция 1 час	Стриатум, гиппокамп, кора больших полушарий	N δ_2	76
13.	Крысы	Налтрексон, экспозиция 48 часов	Стриатум, гиппокамп, кора больших полушарий, задний мозг	$\uparrow \delta_2$	76
14.	Мыши	Налтрексон хронически	Головной мозг	$\uparrow \mu, \delta$	81
15.	Мыши	Налтрексон хронически на фоне морфина	Головной мозг	$\uparrow \mu, \delta$	81
16.	Крысы	Налтрексон хронически, 1 сут.	Головной мозг без мозжечка	N μ, δ	83

Головки и др.

17	Крысы	Налтрексон хронически, 8 сут.	Головной мозг без мозжечка	↑ μ , δ	83
18	Мыши	Налтрексон хронически, 1 сут.	Головной мозг	N μ , δ	84
19	Мыши	Налтрексон хронически, 8 сут.	Головной мозг	↑ μ , δ	84
20	Крысы	Налоксон хронически	Миндалины, гиппокамп, межножковые ядра, бледный шар, таламус, гипоталамус, черная субстанция, вентральная область покрышки, центральное серое вещество	↑ μ	87
21	Мыши	Налтрексон хронически	Головной мозг	↑ μ	91
22	Крысы	Налтрексон хронически на фоне морфина	Стриатум	↑ μ	92
23	Крысы	Налтрексон хронически	Стриатум	↑ μ	92
24	Крысы	Налтрексон хронически	Головной мозг	↑ μ	93
25	Крысы	Налтрексон хронически	Головной мозг	↑ μ	94
26	Крысы-реципиенты	Налтрексон хронически	Головной мозг крыс-реципиентов и мембраны имплантированных клеток 7315 C	↑ μ	95
27	Мыши разных линий	Налтрексон хронически	Головной мозг	↑ μ , δ	96
28	Мыши	Налоксон или налтрексон на фоне агонистов	Головной мозг	↑ μ	97
29	Мыши	Налтрексон хронически	Головной мозг	↑ μ	98
30	Мыши	Налтрексон хронически	Головной мозг	↑ μ	99
31	Крысы	Налтрексон хронически	Миндалины, гиппокамп, стриатум, средний мозг, гипоталамус, ствол, спинной мозг	↑ μ	100

Примечания: ↑ - достоверное повышение значения показателя; ↓ - достоверное понижение значения показателя; N - отсутствие достоверных изменений. В большинстве исследований оценивалось сродство опиоидных рецепторов к лигандам; чаще в условиях хронического воздействия антагонистами данный показатель не изменялся, однако в работе [95] выявлено выраженное снижение аффинитета рецепторов (оценивалось по значениям константы диссоциации - Kd). В работах [92, 94, 96] оценивалось содержание мРНК соответствующих рецепторов. Чаще между этими показателями не выявлялось достоверных корреляционных связей. ОР - опиоидные рецепторы

Состояние up-regulation может быть одной из нейрхимических основ усиления опиоидной нейротрансмиссии в процессе ультрабыстрой опиатной детоксикации. Проявлениями стабилизации соответствующих нейромедиаторных систем в процессе длительного воздействия антагонистами считается возрастание анальгетической активности опиатов/опиоидов, усиление их эффектов в отношении ряда функций [79, 80].

Вместе с тем следует признать, что четкая связь между явлением up-regulation и возрастанием фармакологической активности опиатов/опиоидов прослеживалась не во всех экспериментах. К примеру, через сутки после окончания одновременного хронического воздействия на мышей морфином и налтрексоном в мозге выявлялось достоверное повышение специфического связывания лигандов μ - и δ -окончаний (up-regulation). Однако анальгетическая активность морфина в таких условиях не только не повышалась, а, напротив, была достоверно снижена [81].

Сходные данные получены на крысах с использованием еще одного μ -опиоидного анальгетика - фентанила [60]. После длительной инфузии

налтрексона анальгетическая активность фентанила достоверно повышалась через 24 и 48 часов от момента удаления мининасосов. В параллельной серии экспериментов инфузию антагониста начинали после предшествовавшего хронического воздействия фентанилом. В таких условиях после прекращения действия налтрексона повышения чувствительности к фентанилу не отмечали. Между тем у крыс этой группы возрастание плотности μ -рецепторов в 10 структурах головного мозга значительно превосходило соответствующий прирост у животных, получавших один налтрексон.

В другом исследовании крысам разного возраста в течение 10 суток вводили налтрексон. Через 24 часа от момента прекращения действия антагониста оценивали лекарственную активность морфина (влияние на спонтанную двигательную активность и анальгетическое действие). У молодых и взрослых крыс, получавших налтрексон, эффекты наркотика были достоверно выше в сравнении с контролем, в то время как у старых животных различий между группами выявлено не было. Противоречие состоит в том, что у крыс всех возрастов хроническая инфузия налтрексона сопровождалась статистически значимым повышением плотности опиоидных рецепторов в переднем стриатуме [82].

Сопоставление данных по изучению фармакологической активности морфина в условиях воздействия антагонистами с результатами радиолигандного анализа иногда затрудняют межвидовые особенности экспериментальных животных. Так, длительная инфузия налтрексона (в течение 8 суток) мышам и крысам сопровождалась повышением плотности μ - и δ -рецепторов. При этом величины прироста показателей у обоих видов животных существенно не различались. Однако возрастание чувствительности мышей к анальгетическому действию морфина в несколько раз превышало таковое у крыс [83, 84].

Затруднения встречаются и при сопоставлении данных радиолигандного анализа с результатами оценки аддиктивных форм поведения экспериментальных животных (например, реакции самовведения фентанила) в условиях хронического воздействия антагонистами [60].

Возрастание плотности опиоидных рецепторов при длительной экспозиции к антагонистам вряд ли связано с синтезом *de novo*. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов с использованием необратимых лигандов. Восстановление плотности опиоидных нервных окончаний в подобных условиях происходит достаточно медленно [85]. Прирост числа рецепторов в условиях воздействия антагонистами по времени явно опережает скорость синтеза новых рецепторов [51].

Такие данные не позволяют объяснить феномен *up-regulation* активацией соответствующих генов. Shah и др. [73] оценивали суперчувствительность мышей к морфину после хронического воздействия налтрексоном в условиях блокирования потока генетической информации о μ -опиоидных рецепторах. Для этой цели использовали олигодезоксинуклеотиды. Выяснилось, что такой подход не устранял явление *up-regulation* и повышение чувствительности к морфину.

Вместе с тем, появляются сообщения о способности антагонистов опиоидных рецепторов влиять на процессы транскрипции. Так, в опытах *in vitro* налоксон угнетал транскрипцию гена нейрофиламентов [86].

Существует точка зрения, что антагонисты (в частности, налтрексон) могут предупреждать естественную интернализацию опиоидных рецепторов, повышая тем самым их общее число. Кроме того, в процессе длительного воздействия антагонистами формируется своеобразная функциональная

суперчувствительность рецепторного звена за счет усиления взаимодействия молекулы рецептора с гуаниннуклеотидсвязывающим белком [75, 87].

Отдельного рассмотрения заслуживает возможность мобилизации в процессе УБОД пула так называемых «молчащих» или «запасных» рецепторов («spare», «silent», «cryptic» receptors).

Предполагается, что в синаптическую передачу (в том числе и в опиоидную) вовлечены не все пре- и постсинаптические рецепторы. Большая часть рецепторов остается в неактивном состоянии. Например, μ -агонист норморфин вызывал максимальный эффект (сокращение сегмента подвздошной кишки морской свинки) при активации всего 10% μ -рецепторов. Сходная картина наблюдалась при оценке сократительной активности в ответ на внесение в инкубационную среду к-агониста динорфина А [88].

Наличие «скрытых» опиоидных рецепторов доказано в экспериментах *in vivo*, в которых полная анальгезия с помощью агонистов достигалась при оккупации только части нервных окончаний. Как правило, для получения необходимого эффекта требовалось вовлечение 10-80% μ - или δ -рецепторов. Реггу и др. [89] с помощью μ -агониста эторфина получили полную анальгезию у крыс при оккупации всего 2% рецепторов.

Механизмы модуляции функциональной активности опиоидных рецепторов при хронической наркотизации и при использовании антагонистов должны рассматриваться в рамках тесного взаимодействия нейромедиаторных систем [90]. Поэтому феномены down-regulation, up-regulation и суперчувствительность к морфину варьируют в условиях изменений неопиоидергических систем. Например, у мышей, получавших одновременно налтрексон и D-амфетамин в течение 8 суток, не выявлялось повышения антиноцицептивной активности морфина. Однако в синаптических мембранах головного мозга отмечалось достоверное повышение плотности μ -опиоидных рецепторов [91]. Результаты данной работы подтверждают необходимость осторожного подхода при построении корреляционных связей между феноменом up-regulation и суперчувствительностью к наркотическим анальгетикам после длительного воздействия антагонистами. В полной мере это относится и к предположениям о возможности повышения токсичности и анальгетической активности опиатов/опиоидов у больных опиатной наркоманией после курса противорецидивной терапии налтрексоном [84].

В последние годы совершенствуются методы идентификации нейрорецепторов. Появились возможности по-новому взглянуть на механизмы усиления опиоидной передачи в процессе длительной инфузии антагонистов. Исследователи из США оценивали характеристики μ -рецепторов в двенадцати структурах головного мозга крыс после семидневного воздействия налтрексоном с помощью двух методов: количественной иммуногистохимии и ауторадиографии. Выяснилось, что в большинстве структур имело место как повышение общего числа опиоидных нервных окончаний (детектировалось с помощью иммунохимического метода), так и возрастание плотности рецепторов, находящихся в активной конформации (определение на основе данных радиоиммунной аутографии). Вместе с тем прирост общего числа рецепторов уступал соответствующему показателю для активных рецепторов. Именно такой пул может обеспечить усиление опиоидной передачи [87].

Обобщенные сведения о состоянии опиоидных рецепторов при воздействии антагонистами представлены в табл. 2.

Как известно, опиоидные рецепторы негативно сопряжены с аденилатциклазной системой [44, 55, 101]. При хронической наркотизации опиатами/опиоидами в различных структурах мозга экспериментальных животных выявлены изменения базальной активности аденилатциклазы [101, 102], чувствительности фермента к форсколину, простагландинам и μ -агонистам [39, 46, 103]. Получены доказательства изменения активности фермента в головном мозге наркоманов, умерших от передозировки героином [104]. Есть сведения о сдвигах соотношения различных форм гуаниннуклеотидсвязывающих белков (G-белков) в процессе длительной наркотизации экспериментальных животных [101]. В работах [61, 105, 106] приводятся сведения о достоверных нарушениях системы G-белков различных структур головного мозга опиатных наркоманов, умерших от передозировки. При этом не выявлено достоверных отклонений в состоянии μ -рецепторов.

Установлены изменения активности различных форм протеинкиназ и состояния их генов при воздействии опиатами/опиоидами [61, 101, 107, 108], а также сдвиги других систем вторичных мессенджеров [109-111]. Все это свидетельствует о глубоких перестройках внутриклеточных путей трансдукции и о вовлечении подобных отклонений в патогенез наркомании. Соответственно, способность антагонистов препятствовать подобным изменениям может рассматриваться в контексте одного из механизмов лечебного действия ультрабыстрой опиатной детоксикации [112]. Действительно, имеются доказательства того, что налоксон и налтрексон могут стабилизировать показатели систем вторичных мессенджеров в различных структурах головного мозга морфин-зависимых животных [107, 109, 110].

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) участвует в регуляции многих биохимических путей посредством активации протеинкиназ и фосфорилирования белков. В том числе - белков-регуляторов «ранних» генов*. Изучение функционального состояния одного из таких генов, регулируемого белком CRE-BP (cyclic AMP response element - binding protein), при опиатной наркомании стало предметом ряда работ [113-115]. Выдвинута также гипотеза о важной роли нормализации системы «цАМФ-CRE-BP» в процессе УБОД [112].

Антагонисты опиоидных рецепторов способны изменять экспрессию и других ранних генов. В спинном мозге зависимых от морфина крыс в процессе развития абстинентного синдрома, инициированного налтрексоном, выявлено достоверное возрастание экспрессии «раннего» гена *c-fos*. Подобное явление может определять гиперальгезию спинального уровня, развивающуюся в процессе отнятия наркотика. Сдвиги экспрессии *c-fos* ослаблялись анестезией экспериментальных животных [116]. В сходных условиях выявлено усиление экспрессии *c-fos* в ряде структур головного мозга морских свинок [117]. В этих опытах абстиненцию вызывали налоксоном и налтрексоном.

Таким образом, модуляция опиоидергических нейромедиаторных систем, развивающаяся в процессе УБОД, захватывает несколько уровней:

- пресинаптический (изменения синтеза, хранения, экзоцитоза опиоидных нейропептидов);

* «Ранние» гены активируются через несколько минут после воздействия на клетку экстракцеллюлярных регуляторов (нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и нейрогормонов - их принято называть первичными мессенджерами). Экспрессируемые «ранними» генами белки-регуляторы, в свою очередь, модулируют «поздние» гены. К «ранним» генам относят *c-Fos*, *c-Jun*, *CREB* и другие.

- рецепторный (сдвиги плотности, аффинитета пре- и постсинаптических опиоидных рецепторов);
- постсинаптический (стабилизация аденилатциклазного и иных путей трансдукции);
- геномный (изменения экспрессии «ранних» генов с последующими перестройками «поздних» генов).

УБОД и неопиоидные нейротрансмиттерные системы

Для проведения процедуры используются препараты различных фармакологических групп. Лечебное действие большинства из них реализуется на уровне синаптической передачи. Можно предположить, поэтому, что в процессе УБОД изменяется функциональная активность и неопиоидергических нейромедиаторных систем: норадренергических, дофаминергических, ГАМК-ергических, глутаматергических, серотонинергических, холинергических и других. Доказано также, что сдвиги в перечисленных системах инициируют налоксон и налтрексон [29, 30, 118-120].

Наиболее изучены эффекты антагонистов в отношении процессов транспорта неопиоидных трансмисмиттеров [30, 118, 120, 121] и состояния соответствующих рецепторов [29, 119, 122].

Коррекция изменений в катехоламинергических нейромедиаторных системах при проведении УБОД представляется крайне важной. Инфузию антагонистов и последующий дефицит опиоидной нейротрансмиссии можно рассматривать как стрессовое воздействие, сопровождающееся серьезной дисфункцией норадренергических нейронов голубого пятна, ростровентролатерального продолговатого мозга, центрального ядра миндалины и иных структур головного мозга. Особое значение придается активации пресинаптического высвобождения норадреналина. Такие процессы выявлены при абстинентном синдроме, вызванном антагонистами, в префронтальной коре [120], гиппокампе [118, 123].

Подобные сдвиги рассматриваются в рамках патогенеза опиатной наркомании и составляют основу сомато-вегетативного синдрома абстиненции. По этому поводу в литературе используется даже специальный термин «норадренергический шторм» [4]. Нивелирование изменений в катехоламинергических системах достигается обязательным использованием в процедуре УБОД клонидина [10, 11], седативных, нейролептических и иных препаратов [5, 6, 124].

Существуют доказательства вовлечения в формирование абстинентного синдрома и других медиаторных систем: холинергической [30], ГАМК-ергической [119, 125], глутаматергической [29], антиопиоидных [126-129]. Можно предположить, что коррекция нарушений в перечисленных системах достигается посредством целенаправленного назначения различных фармакологических препаратов [5, 10, 15-17].

Антагонисты, используемые в процессе УБОД, способны модулировать субстанция Р-ергическую нейротрансмиссию. Так, достоверные сдвиги в системе вещества Р отмечены при воздействии налтрексоном в стриатуме и в пояснично-крестцовом сегменте спинного мозга крыс. Выявлены отклонения уровня нейропептида, характеристик соответствующих рецепторов. Претерпевала изменения и основная внутриклеточная трансдукторная система, сопряженная с субстанция Р-передачей – фосфоинозитидная. Если представленные сдвиги

имеют место и в процессе УБОД, то можно говорить о модуляции функций вещества Р (участие в передаче ноцицептивной информации, в процессах регенерации и воспаления и др.) [130, 131].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Ультрабыстрая опиатная детоксикация формирует многоуровневые перестройки различных нейромедиаторных систем. На начальном этапе массивное поступление антагонистов налоксона и/или налтрексона сопровождается усилением дефицита опиоидной нейротрансмиссии, обострением и ускорением абстинентного синдрома. При достижении некоего «критического» уровня абстиненции включаются компенсаторные механизмы, способствующие усилению опиоидергической передачи и нормализации сопряженных нейромедиаторных систем. Разрешению «кризиса» способствует целенаправленное назначение фармакологических препаратов различных групп. Это приводит к подавлению альгического и сомато-вегетативного компонентов абстиненции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванец Н.Н., Винникова М.А. (2001), Героиновая наркомания (постабстинентное состояние: клиника и лечение), М.:Медпрактика.
2. Gerra G., Zaimovic A., Rustichelli P., Fontanesi B., Zambelli U., Timpano M., Bocchi C., Delsignore R. (2000), J. Subst. Abuse Treat., **18**, 185-191.
3. Simon D.L. (1997), J. Addict. Dis., **16**, 103-122.
4. Бутров А.В., Гофман А.Г., Цимбалов С.Г. (2000), Купирование опиоидного абстинентного синдрома антагонистами опиатов под общей анестезией, М., 17 с.
5. Brewer C. (1997), Addict. Biol., **2**, 291-302.
6. O'Connor P.G., Kosten Th.R. (1998), JAMA, **279**, 229-234.
7. Gold C.G., Cullen D.J., Gonzales S., Houtmeyers D., Dwyer M.J. (1999), Anesthesiology, **91**, 1639-1647.
8. Bartter T., Gooberman L.L. (1996), Am. J. Drug Alcohol Abuse, **22**, 489-495.
9. Albanese A.P., Gevirtz C., Oppenheim B., Field J.M., Abels I., Eustace J.C. (2000), J. Addict. Dis., **19**, 11-28.
10. Cucchia A.T., Monnat M., Spagnoli J., Ferrero F., Bertschy G. (1998), Drug Alcohol Depend., **52**, 243-250.
11. Scherbaum N., Klein S., Kaube H., Kienbaum P., Peters J., Gastpar M. (1998), Pharmacopsychiatry, **31**, 205-209.
12. Loimer N., Presslich O., Lenz K., Pfersmann D., Schmid R., Fodor G., Aschauer G. (1989), Wien Klin. Wochenschr., **101**, 451-454.
13. Hensel M., Volk T., Kox W.J. (1999), Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther., **34**, 261-268.
14. Rumball D., Williams J. (1997), BMJ, **315**, 682.
15. Hensel M., Wolter S., Kox W.J. (2000), Br. J. Anaesth., **84**, 236-238.
16. Kienbaum P., Thurauf N., Michel M.C., Scherbaum N., Gastpar M., Peters J. (1998), Anesthesiology, **88**, 1154-1161.
17. McDonald T., Hoffman W.E., Berkowitz R., Cunningham F., Cooke B. (1999), J. Neurosurg. Anasthesiol., **11**, 195-199.
18. Miyamoto Y., Morita N., Nakamura N., Yamanishi T., Kishioka S., Yamamoto H. (1993), Jpn. J. Pharmacol., **63**, 235-240.

19. *Dum J., Meyer G., Holtt V., Herz A., Catlin D.H.* (1977), *Eur. J. Pharmacol.*, **46**, 165-170.
20. *Ayesta F.J., Ableitner A., Emmett-Oglesby M.W., Herz A., Shippenberg T.S.* (1993), *Brain Res.*, **607**, 1-8.
21. *Akkan A.G., Akcasu A., Yillar D.O.* (1988), *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **26**, 594-596.
22. *Akcasu A., Akkan A.G., Yillar D.O., Aksoy I.A.* (1988), *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **26**, 317-319.
23. *Bhargava H.N., Rahmani N.H., Villar V.M., Larsen A.K.* (1993), *Pharmacology*, **46**, 66-74.
24. *Christrup L.L.* (1997), *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **41**, 116-122.
25. *Wahlstrom A., Persson K., Rane A.* (1989), *Drug Metab. Dispos.*, **17**, 218-220.
26. *Wahlstrom A., Winblad B., Bixo M., Rane A.* (1988), *Pain*, **35**, 121-127.
27. *Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э.* (2000), *Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов*, СПб.: Невский Диалект.
28. *McDonald T., Berkowitz R., Hoffman W.E.* (1999), *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, **11**, 255-259.
29. *Koyuncuoglu H., Nurten A., Yamanturk P., Nurten R.* (1999), *Pharmacol. Res.*, **39**, 311-319.
30. *Jhamandas K., Sutak M.* (1976), *Br. J. Pharmacol.*, **58**, 101-107.
31. *Weissman B.A., Zamir N.* (1987), *Eur. J. Pharmacol.*, **139**, 121-123.
32. *Mocchetti I., Ritter A., Costa E.* (1989), *J. Mol. Neurosci.*, **1**, 33-38.
33. *Wardlaw S.L., Kim J., Sobieszczyk S.* (1996), *Mol. Brain Res.*, **41**, 140-147.
34. *Trujillo K.A., Bronstein D.M., Sanchez I.O., Akil H.* (1995), *Brain Res.*, **698**, 69-78.
35. *Sweep C.G., Wiegant V.M., De Vry J., Van Ree J.M.* (1989), *Life Sci.*, **44**, 1133-1140.
36. *Ragavan V.V., Wardlaw S.L., Kreek M.J., Frantz A.G.* (1983), *Neuroendocrinology*, **37**, 266-268.
37. *Romualdi P., Lesa G., Donatini A., Ferri S.* (1995), *Brain Res.*, **672**, 42-47.
38. *Bronstein D.M., Day N.C., Gutstein H.B., Trujillo K.A., Akil H.* (1993), *J. Neurochem.*, **60**, 40-49.
39. *Law P.Y., Hom D.S., Loh H.H.* (1983), *Mol. Pharmacol.*, **24**, 413-424.
40. *Pert C.B., Pasternak G., Snyder S.H.* (1973), *Science*, **182**, 1359-1361.
41. *Hitzemann R.J., Hitzemann B.A., Loh H.H.* (1974), *Life Sci.*, **14**, 2393-2404.
42. *Yoburn B.C., Billings B., Duttaroy A.* (1993), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**, 314-320.
43. *Ohta S., Niwa M., Nozaki M., Hattori M., Shimonaka H., Dohi S.* (1995), *Masui*, **44**, 1452-1457.
44. *Puttfarcken P.S., Cox B.M.* (1989), *Life Sci.*, **45**, 1937-1942.
45. *Zadina J.E., Chang S.L., Ge L.J., Kastin A.J.* (1993), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**, 254-262.
46. *Pak Y., Kouvelas A., Scheideler M.A., Rasmussen J., O'Dowd B.F., George S.R.* (1996), *Mol. Pharmacol.*, **50**, 1214-1222.
47. *Rogers N.F., el-Fakahany E.* (1986), *Eur. J. Pharmacol.*, **124**, 221-230.
48. *Davis M.E., Akera T., Brody T.M.* (1979), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **211**, 112-119.
49. *Davis M.E., Akera T., Brody T.M.* (1975), *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **12**, 409-418.

50. Klee W.A., Streaty R.A. (1974), *Nature*, **248**, 61-63.
51. Brunello N., Volterra A., Di Giulio A.M., Cuomo V., Racagni G. (1984), *Life Sci.*, **34**, 1669-1678.
52. Belcheva M.M., Ho M.T., Ignatova E.G., Jefcoat L.B., Barg J., Vogel Z., McHale R.J., Johnson F.E., Coscia C.J. (1996), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 1322-1327.
53. Petruzzi R., Ferraro T.N., Kurschner V.C., Golden G.T., Berrettini W.H. (1997), *Life Sci.*, **61**, 2057-2064.
54. Albrecht E., Heinrich N., Lorenz D., Baeger I., Samovilova N., Fechner K., Berger H. (1997), *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **58**, 189-194.
55. De Vries T.J., Tjon Tien Ril G.H., Van der Laan J.W., Mulder A.H., Schoffemeer A.N. (1993), *Life Sci.*, **52**, 1685-1693.
56. Bolger G.T., Skolnick P., Rice K.C., Weissman B.A. (1988), *FEBS Lett.*, **234**, 22-26.
57. Tejwani G.A., Sheu M.J., Sribanditmongkol P., Satyapriya A. (1998), *Brain Res.*, **797**, 305-312.
58. Abdelhamid E.E., Takemori A.E. (1991), *Eur. J. Pharmacol.*, **198**, 157-163.
59. Reddy P.L., Veeranna, Matwyshyn G.A., Thorat S.N., Bhargava H.N. (1994), *Gen. Pharmacol.*, **25**, 355-361.
60. Ayesta F.J., Ableitner A., Emmett-Oglesby M.W., Herz A., Shippenberg T.S. (1992), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **260**, 168-174.
61. Garcia-Sevilla J.A., Ventayol P., Busquets X., La Harpe R., Walzer C., Guimon J. (1997), *Neurosci. Lett.*, **226**, 29-32.
62. Gabilondo A.M., Meana J.J., Barturen F., Sastre M., Garcia-Sevilla J.A. (1994), *Psychopharmacology (Berl.)*, **115**, 135-140.
63. Brown G.P., Yang K., King M.A., Rossi G.C., Leventhal L., Chang A., Pasternak G.W. (1997), *FEBS Lett.*, **412**, 35-38.
64. Rady J.J., Aksu F., Fujimoto J.M. (1994), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **268**, 1222-1231.
65. Rady J.J., Baemmert D., Takemori A.E., Portoghese P.S., Fujimoto J.M. (1997), *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **56**, 243-249.
66. Rossi G.C., Brown G.P., Leventhal L., Yang K., Pasternak G.W. (1996), *Neurosci. Lett.*, **216**, 1-4.
67. Schuller A.G., King M.A., Zhang J., Bolan E., Pan Y.X., Morgan D.J., Chang A., Czick M.E., Unterwald E.M., Pasternak G.W., Pintar J.E. (1999), *Nat. Neurosci.*, **2**, 151-156.
68. Walker J.R., King M., Izzo E., Koob G.F., Pasternak G.W. (1999), *Eur. J. Pharmacol.*, **383**, 115-119.
69. Rady J.J., Holmes B.B., Portoghese P.S., Fujimoto J.M. (2000), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **224**, 93-101.
70. Harrison C., Smart D., Lambert D.G. (1998), *Br. J. Anaesth.*, **81**, 20-28.
71. Singh V.K., Bajpai K., Biswas S., Hag W., Khan M.Y., Mathur K.B. (1997), *Neuroimmunomodulation*, **4**, 285-297.
72. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghubir R., Reisine T., Bradley P.B., Portoghese P.S., Hamon M. (1996), *Pharmacol. Rev.*, **48**, 567-592.
73. Shah S., Duttaroy A., Chen B.T., Carroll J., Yoburn B.C. (1997), *Brain Res. Bull.*, **42**, 479-484.
74. Yoburn B.C., Shah S., Chan K., Duttaroy A., Davis T. (1995), *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **51**, 535-539.

75. Tempel A., Gardner E.L., Zukin R.S. (1985), J. Pharmacol. Exp. Ther., **232**, 439-444.
76. Belcheva M.M., Barg J., Mchale R., Coscia C.J. (1994), Brain Res. Bull., **35**, 69-72.
77. Barg J., Levy R., Simantov R. (1989), J. Neurosci. Res., **22**, 322-330.
78. Cruz S.L., Villarreal J.E., Volkow N.D. (1996), Life Sci., **58**, PL381-389.
79. Bardo M.T., Neisewander J.L. (1987), Pharmacol. Biochem. Behav., **28**, 267-273.
80. Куяткин Е.А., Жуков В.Н. (1987), Бюлл. exper. биол. мед., **104**, 692-695.
81. Yoburn B.C., Sierra V., Lutfy K. (1990), Brain Res., **529**, 143-148.
82. Neisewander J.L., Nommaman A.J., Rowlett J.K., Bardo M.T. (1994), Neurobiol. Aging., **15**, 91-97.
83. Yoburn B.C., Goodman R.R., Cohen A.H., Pasternak G.W., Inturrisi C.E. (1985), Life Sci., **36**, 2325-2332.
84. Yoburn B.C., Nunes F.A., Adler B., Pasternak G.W., Inturrisi C.E. (1986), J. Pharmacol. Exp. Ther., **239**, 132-135.
85. Burke T.F., Woods J.H., Lewis J.W., Medzihradsky F. (1994), J. Pharmacol. Exp. Ther., **271**, 715-721.
86. Niu S.Y., Kuo C.H., Taira E., Muraoka O., Irie Y., Gan Y.H., Do E., Miki N. (2000), Jpn. J. Pharmacol., **82**, 34-39.
87. Unterwald E.M., Anton B., To T., Lam H., Evans C.J. (1998), Neuroscience, **85**, 897-905.
88. Chavkin C., Goldstein A. (1984), Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, **81**, 7253-7257.
89. Perry D.C., Rosenbaum J.S., Kurowski M., Sadee W. (1982), Mol. Pharmacol., **21**, 272-279.
90. Куценко С.А., Савадеев Н.В. (1989), Фармакол. и токсикол., **52**, 118-123.
91. Duttaroy A., Billings B., Candido J., Yoburn B.C. (1992), Eur. J. Pharmacol., **221**, 211-215.
92. Castelli M.P., Melis M., Mameli M., Fadda P., Diaz G., Gessa G.L. (1997), Mol. Brain Res., **45**, 149-153.
93. Bardo M.T., Neisewander J.L., Ennis R.B. (1988), Neuropharmacology, **27**, 1103-1109.
94. Unterwald E.M., Rubenfeld J.M., Imai Y., Wang J.B., Uhl G.R., Kreek M.J. (1995), Mol. Brain Res., **33**, 351-355.
95. Cote T.E., Izenwasser S., Weems H.B. (1993), J. Pharmacol. Exp. Ther., **267**, 238-244.
96. Duttaroy A., Shen J., Shah S., Chen B., Sehba F., Carroll J., Yoburn B.C. (1999), Life Sci., **65**, 113-123.
97. Yoburn B.C., Duttaroy A., Shah S., Davis T. (1994), Brain Res. Bull., **33**, 237-240.
98. Lee S.C., Yoburn B.C. (2000), Pharmacol. Biochem. Behav., **66**, 347-351.
99. Lutfy K., Yoburn B.C. (1991), J. Pharmacol. Exp. Ther., **256**, 575-580.
100. Bhargava H.N., Matwyshyn G.A., Reddy P.L., Veeranna. (1993), Gen. Pharmacol., **24**, 1351-1357.
101. Terwilliger R.Z., Beitner-Johnson D., Sevarino K.A., Crain S.M., Nestler E.J. (1991), Brain Res., **548**, 100-110.
102. Avidor-Reiss T., Nevo I., Levy R., Pfeuffer T., Vogel Z. (1996), J. Biol. Chem., **271**, 21309-21315.
103. Noble F., Cox B.M. (1996), Br. J. Pharmacol., **117**, 161-169.

104. *Shichinohe S., Ozawa H., Saito T., Hashimoto E., Lang C., Riederer P., Takahata N.* (1998), *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **22**, 84S-87S.
105. *Hashimoto E., Frolich L., Ozawa H., Saito T., Shichinohe S., Takahata N., Riederer P.* (1996), *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **20**, 301A-304A.
106. *Escriba P.V., Sastre M., Garsia-Sevilla J.A.* (1994), *Arch. Gen. Psychiatry*, **51**, 494-501.
107. *Lou L., Zhou T., Wang P., Pei G.* (1999), *Mol. Pharmacol.*, **55**, 557-563.
108. *Ventayol P., Busquets X., Garcia-Sevilla J.A.* (1997), *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **355**, 491-500.
109. *Kumar S., Bhargava H.N.* (1997), *Gen. Pharmacol.*, **29**, 223-227.
110. *Gandhi V.C., Ross D.H.* (1988), *Neurochem. Res.*, **13**, 1175-1181.
111. *Machelska H., Ziolkowska B., Mika J., Przewlocka B., Przewlocki R.* (1997), *Neuroreport*, **8**, 2743-2747.
112. *Spanagel R.* (1999), *Lancet*, **354**, 2017-2018.
113. *Ding Y., Osugi T., Kuo C.H., Tanaka H., Do E., Irie Y., Miki N.* (1997), *Neurochem. Int.*, **31**, 45-54.
114. *Osugi T., Ding Y., Tanaka H., Kuo C.H., Do E., Irie Y., Miki N.* (1996), *FEBS Lett.*, **391**, 11-16.
115. *Maldonado R., Blendy J.A., Tzavara E., Gass P., Roques B.P., Hanoune J., Schutz G.* (1996), *Science*, **273**, 657-659.
116. *Rohde D.S., Detweiler D.J., Basbaum A.I.* (1996), *Neuroscience*, **72**, 233-242.
117. *Chahl L.A., Leah J., Herdegen T., Trueman L., Lynch-Frame A.M.* (1996), *Brain Res.*, **717**, 127-134.
118. *Silverstone P.H., Done C., Sharp T.* (1993), *Neuroreport*, **4**, 1043-1045.
119. *Sivam S.P., Nabeshima T., Ho I.K.* (1982), *J. Neurochem.*, **39**, 933-939.
120. *Rossetti Z.L., Longu G., Mercuro G., Gessa G.L.* (1993), *Brain Res.*, **609**, 316-320.
121. *Bhargava H.N., Gudehithlu K.P.* (1996), *Pharmacology*, **52**, 243-251.
122. *Schindler C.W., Marley R.J., Goldberg S.R.* (1992), *Life Sci.*, **50**, PL1-PL6.
123. *Done C., Silverstone P., Sharp T.* (1992), *Eur. J. Pharmacol.*, **215**, 333-336.
124. *Macedo T.R., Relvas J., Fontes Ribeiro C.A., Pacheco F., Morgadinho M.T., Pinto C.M., Gomes P.C., Ventura M., Henriques V., Nunes S.V., Ruis G.R., Ramalheira C., Boto I., Vale L.L.* (2000), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **914**, 303-310.
125. *Katsura M., Hara A., Higo A., Tarumi C., Hibino Y., Ohkuma S.* (1998), *J. Neurochem.*, **71**, 2638-2641.
126. *Harrison L.M., Kastin A.J., Zadina J.E.* (1998), *Peptides*, **19**, 1603-1630.
127. *Panula P., Kalso E., Nieminen M., Kontinen V.K., Brandt A., Pertovaara A.* (1999), *Brain Res.*, **848**, 191-196.
128. *Meunier J.-C.* (1997), *Eur. J. Pharmacol.*, **340**, 1-15.
129. *Benoliel J.J., Becker C., Mauborgne A., Bourgoin S., Hamon M., Cesselin F.* (1998), *Bull. Acad. Natl. Med.*, **182**, 311-324.
130. *Igwe O.J.* (1993), *Mol. Brain Res.*, **20**, 40-50.
131. *Igwe O.J.* (1994), *Mol. Brain Res.*, **21**, 263-273.

Поступила 22.05.01.

THE NEUROCHEMICAL BASIS FOR ULTRA RAPID OPIOID DETOXIFICATION

*A.I. Golovko¹, L.V. Leontieva², S.I. Golovko¹, S.J. Zefirov¹,
D.A. Konoplin¹, O.I. Romanenko¹*

¹North-West Regional Therapeutic and Diagnostic Center "Behterev", 6.Korabelnaja str., Saint Petersburg, 198096, RUSSIA; tel (812) 183-93-57, 324-04-18, 232-3517; Fax (812) 321-13-24, E-mail: teplicky@infopro.spb.su;

²West Virginia University, Box 9151, Morgantown, WV 26505-9151, USA, Phone (304) 293-15-28, Fax (304) 293-02-65, E-mail: Luba 105@hotmail.com.

Ultra rapid opioid detoxification (UROD) is a new technique with the use of μ -opioid receptor antagonists to precipitate withdrawal. The scientific literature on UROD techniques in opiate addicts are reviewed, but little has been published on its neurochemical aspects. It is discussed that exposure to naloxone or naltrexone during UROD is associated with development of increasing in opioidergic neurotransmission. On the other hand, ultra rapid opioid detoxification can be accompanied by normalization of joined brain neurotransmitter systems: noradrenergic, serotonergic, GABAergic, cholinergic and glutamatergic neurotransmission systems. The neurochemical aspects of the new method detoxification are discussed.

Key words: opiate addiction, neurochemistry, receptors, ultra rapid opioid detoxification.