

УДК 615.015+615.9:613.81/83

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАДОКСЫ В СОВРЕМЕННОЙ НАРКОЛОГИИ

А.И. Головки<sup>1</sup>, Г.А.Софронов<sup>2</sup>, А.Г. Софронов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обсуждается необходимость междисциплинарного подхода при рассмотрении проблемы аддитивных заболеваний химической этиологии. Подчеркивается, что преувеличение роли какого-либо одного научного вектора не может способствовать прогрессу в данной области биологии и медицины. На примере героина и этанола показано, что изучение закономерностей их токсикокинетики и токсикодинамики далеко от завершения. Это затрудняет понимание механизмов формирования опиатной наркомании и алкоголизма. Данная ситуация обозначена как один из парадоксов современной наркологии. Другой парадокс рассматривается применительно к системе «доза-эффект». Показано, что нейрхимический паттерн, сопровождающий экспозиции к психоактивным веществам, может существенно модифицироваться методикой наркотизации (алкоголизации). Подобная неопределенность может потребовать стандартизации некоторых исследований в наркологии.

**Ключевые слова:** токсикология, наркология, нейрхимия, токсикокинетика, токсикодинамика

**Введение.** Современная наркология представляется наукой, использующей знания различных специальностей: психиатрии, психологии, фармакологии, нейрхимии, нейрофизиологии, токсикологии и др. Понимание химических зависимостей с позиций их этиологии и патогенеза невозможно без применения междисциплинарного подхода. Такое заключение справедливо и в том случае, когда наркомании, алкоголизм и токсикомании рассматриваются как конкретные клинические образования. В данной статье планируется оценить значение токсикологии в качестве инструмента для более детального понимания ряда проблем современной наркологии.

### Междисциплинарный подход или психопатологический вектор?

Представления о наркологии как о самостоятельной науке сформировались сравнительно недавно. Более или менее определены ее цель, задачи, место в системе здравоохранения, силы и средства [1,2]. Очевидно, что химические зависи-

мости являются одним из самых сложных феноменов современной медицины и их рассмотрение возможно лишь с позиций междисциплинарного подхода [2,3]. Преувеличение роли какой-либо одной науки не соответствует тенденциям современной медицины.

В отечественной наркологии можно встретить и несколько иную точку зрения, в соответствии с которой понимание аддитивной патологии и успешное разрешение проблем клинической наркологии может быть осуществлено с позиций психопатологического (т.е. психиатрического) подхода [4-6]. Предпринимаются попытки противопоставить токсикологические, психологические концепции в наркологии психопатологическим представлениям о клинике аддикций. Между тем, без учета основных закономерностей токсикологии сложно, а иногда нереально составить более или менее четкие представления по целому ряду проблем современной наркологии: профилактике и прогнозированию аддикций,

**Головки Александр Иванович (Golovko Alexander Ivanovich)**, доктор медицинских наук профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, [rgolovko@inbox.ru](mailto:rgolovko@inbox.ru)

**Софронов Генрих Александрович (Sofronov Genrikh Alexandrovich)**, академик РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, 197376, г. Санкт-Петербург, [iem@iemrams.ru](mailto:iem@iemrams.ru)

**Софронов Александр Генрихович (Sofronov Alexander Genrikhovich)**, доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой психиатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, главный нарколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, 191015, г. Санкт-Петербург, [alex-sofronov@yandex.ru](mailto:alex-sofronov@yandex.ru)

этиологическим аспектам, патогенезу, клинике и лечению наркологических заболеваний. В качестве примера рассмотрим роль токсикологии для понимания одного из сложнейших вопросов современной наркологии – этиологии химических зависимостей.

Как известно, этиология - учение о причинах и условиях возникновения болезней [7]. Причина болезни - фактор, который вызывает данное заболевание (главный, этиологический, производящий, специфический фактор) [8]. В наркологии таковым является психоактивное вещество (ПАВ), которому, если исходить из представлений «классической» токсикологии, «присуща токсичность, т.е. способность, действуя на организм в определенных дозах и концентрациях, нарушать дееспособность, вызывать заболевания или даже смерть (или, в более общей форме - действуя на биологические системы, вызывать их повреждение или гибель)» [9]. В наркологии, также как и в токсикологии, используется термин «токсический процесс», под которым понимают «формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящих к ее повреждению (нарушению функций, жизнеспособности) или гибели» [9]. Аддиктивные заболевания химической этиологии формируются после многократных взаимодействий ПАВ и организма, т.е. речь идет о хронической интоксикации. При этом хроническая интоксикация осуществляется субъектом преднамеренно, что отличает ее от хронической интоксикации в процессе производственной деятельности человека. В последнем случае имеет место многократное воздействие ядом в дозах ниже пороговых. Это действие оценивается субъектом как вредное, но которое трудно избежать.

Взаимодействие ПАВ и организма, даже многократное, не всегда приводит к формированию химической зависимости. Очевидно, этиологический аспект в наркологии должен рассматриваться с позиций многофакторных взаимодействий, а аддикции целесообразно называть многофакторными (мультифакториальными) заболеваниями [1, 2]. Факторы, влияющие на возникновение и развитие аддиктивной патологии, называют условиями возникновения болезни. В отличие от причины (психоактивное вещество) условия не являются обязательными для развития заболевания [8]. Но их присутствие соответствует какому-то риску формирования зависимости.

Вероятно, правильнее говорить, что причиной возникновения аддиктивной болезни химической этиологии является не само психоактивное вещество, а процесс взаимодействия его с организмом. Понимание подобных механизмов невозможно без использования закономерностей токсикокинетики и токсикодинамики ПАВ. Если считать, что аддиктивное заболевание форми-

руется после многократных взаимодействий (т.е. интоксикаций) наркогенного агента и биологической системы, то не ясно, взаимодействие ли самого психоактивного вещества с организмом становится причиной болезни, или патологический процесс формируется под воздействием метаболитов. Возможен вариант, когда развиваются оба названных процесса. Назовем данную ситуацию первым токсикологическим парадоксом. Он заключается в недостаточном использовании наркологами знаний смежных дисциплин, включая и токсикологию, для углубления представлений о сущности аддиктивных болезней. Он, следовательно, имеет отношение к концептуальной составляющей современной наркологии. Для подтверждения неопределенности ситуации могут быть использованы сведения о взаимодействиях опиатов/опиоидов и этанола с биологическими мишенями организма.

Накоплены достаточно подробные и многочисленные сведения о процессах биотрансформации и детоксикации героина, морфина, этанола, о механизмах влияния самих выше перечисленных ПАВ и их метаболитов на различные биомишени. Однако целостная картина взаимодействия данных наркогенных агентов и биологических систем все еще отсутствует. Рассмотрим некоторые из обозначенных проблем.

### **Героин и морфин**

Метаболизм героина и морфина при острых и хронических интоксикациях изучен весьма подробно [10]. Образующиеся интермедиаты обладают широким спектром биологической активности. Так, героин (диацетилморфин) в результате последовательного деацетилирования с участием холинэстеразы и ацетилхолинэстеразы превращается в моноацетилморфин и в морфин. Оба метаболита обладают выраженными анальгетическими и наркогенными свойствами [11-13]. Но четких представлений о конкретных биологических мишенях (рецепторах), на которые действуют сам героин, моноацетилморфин и морфин, до настоящего времени не существует. Следовательно, непонятно, какое же вещество является ведущим в формировании опиатной наркомании.

Последующая биотрансформация героина сопровождается образованием новых биологически активных веществ. Накапливающийся в результате деацетилирования героина морфин вступает в реакцию конъюгации с глюкуроновой кислотой. При этом синтезируются морфин-3-β-глюкуронид и морфин-6-β-глюкуронид. Морфин-6-β-глюкуронид обладает выраженной анальгетической активностью, реализуемой через опиоидные рецепторы, тогда как морфин-3-β-глюкуронид оказывает ноцицептивное действие, причем данный эффект реализуется не через опиоидергические нейромедиаторные системы

[13]. Наркогенный потенциал морфин-6-β-глюкуронида доказан на экспериментальных животных, и он сопоставим с таковым для морфина, в то время как у морфин-3-β-глюкуронида подобное свойство отсутствует [11-13].

Как указывалось выше, мишени героина и его метаболитов гетерогенны. Отмечено сходство мю-опиоидных рецепторов грызунов, через которые реализуется анальгетическая активность героина, морфин-6-β-глюкуронида и моноацетилморфина. Эти места связывания обладают высоким сродством к 3-метоксиналтрексону и отличаются от сайтов мю- и дельта-опиоидных рецепторов, через которые реализуется анальгетическое действие морфина и энкефалинов [14]. Напротив, у обезьян (макаки резус) подобная дискретность мест специфического связывания для героина, морфин-6-β-глюкуронида и морфина менее характерна (оценка по тесту анальгетической активности) [15, 16].

В то же время наркогенная активность героина и морфина (модель внутривенного самовведения у крыс и метод дискриминации у обезьян), по-видимому, проявляется при взаимодействии данных ПАВ с одной и той же популяцией мю-опиоидных рецепторов, чувствительной к 3-метоксиналтрексону [15,17].

Считается, что аффинитет моноацетилморфина, морфина и морфин-6-β-глюкуронида к мю-опиоидным рецепторам существенно превышает соответствующий показатель для героина. Возможно, героин следует рассматривать в качестве высоко липофильного прекурсора для последующих интермедиатов, непосредственно и обеспечивающих различные физиологические (в том числе и наркогенные) эффекты [10-17].

Как следует из приведенных данных, токсикокинетика героина сопровождается образованием интермедиатов, активных в наркогенном плане. Индивидуальные особенности биотрансформации наркотика могут влиять на риск формирования опиатной наркомании у конкретного человека. В равной степени сходный подход справедлив и при оценке роли взаимодействия героина и его метаболитов с биологическими мишенями индивида. Учет перечисленных закономерностей необходим для понимания химических зависимостей, вызываемых опиатами/опиоидами, для разработки новых средств профилактики и терапии. Например, перспективным направлением следует считать создание высоко эффективных антагонистов мест специфического связывания героина. Их использование в общей системе профилактики рецидивов героиновой наркомании в настоящее время трудно переоценить.

#### **Этанол**

Неопределенность токсикокинетических и токсикодинамических закономерностей опиатов/

опиоидов, обозначенная выше как первый токсикологический парадокс современной наркологии, в равной степени справедлива и в отношении этанола. В случае с этиловым спиртом ситуация усложняется тем, что ни для него самого, ни для его метаболитов не существует четкой биологической мишени (мишеней). Теория о неэлектролитном действии этанола достаточно убедительна для объяснения седативных эффектов [18], и, следовательно, она в большей степени применима при рассмотрении острых интоксикаций. В случаях же хронической алкоголизации более адекватной следует считать концепцию о нарушениях межмедиаторных взаимодействий. Но проблема усложняется тем, что ни этанол, ни его основной метаболит ацетальдегид (АА) не имеют определенных рецепторных мишеней, как это было в случае опиатов/опиоидов.

Длительное время ведется дискуссия о том, воздействие каким веществом (веществами) следует считать решающим для формирования зависимости от этанола: самого спирта, ацетальдегида или продуктов конденсации АА с дофамином и серотонином? Например, если говорить о развитии синдрома психической зависимости, то наркогенный потенциал ацетальдегида представляется очень высоким. Еще в 70-е гг. 20-го века в опытах на крысах Вистар показано формирование поведения самовведения АА в желудочки мозга [19,20]. Установлен также факт обучения крыс линии Лонг-Эванс поведению внутривенного самовведения АА [21]. В последующие годы проведены многочисленные эксперименты по оценке аддиктивной активности ацетальдегида с использованием методики самовведения токсиканта грызунами в различные структуры системы вознаграждения (reward system) [22,23].

Подкрепляющие свойства АА подтверждены и с использованием другой экспериментальной модели - по формированию реакции предпочтения места после экспозиции к токсиканту [24,25].

Косвенным подтверждением наличия наркогенного потенциала у ацетальдегида служат сведения о развитии чувства эйфории у некоторых больных алкоголизмом, принимавших небольшие дозы спиртного на фоне терапии дисульфирамом (ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы) [26].

Итак, существуют многочисленные свидетельства того, что АА обладает выраженными наркогенными свойствами. Подобная активность реализуется традиционным для других ПАВ способом: посредством возбуждения системы вознаграждения (вентральная область покрышки, прилежащее ядро, префронтальная кора, миндалина, цингулярная кора, голубое пятно, околопроводное серое вещество, латеральный гипоталамус и другие структуры головного моз-

га). Проникновение ацетальдегида в головной мозг из крови затруднено из-за наличия высокой активности ацетальдегиддегидрогеназы в пределах гематоэнцефалического барьера [27]. Однако в работе [28] установлено подкрепляющее действие АА после внутривенных инъекций агента в дозах 10 и 20 мг/кг крысам-самцам линии Вистар. В исследовании [29] оценивался электрофизиологический эквивалент наркотического действия ацетальдегида после его внутривенного введения в суммарной дозе 40 мг/кг в течение 5 минут. Выявлено достоверное возрастание спайковой активности дофаминергических нейронов вентральной области покрышки, что свидетельствует об их возбуждении. Подобный паттерн указывает на активацию системы вознаграждения, и он сопровождается не только экспозиции к этанолу и ацетальдегиду, но и к другим психоактивным веществам [22, 23, 30].

Следовательно, возможность проникновения АА в ткань мозга из крови нельзя исключать. В таком случае интенсивность поступления токсиканта может определять вероятность формирования алкогольной зависимости у конкретного индивида. Дальнейшие исследования помогут оценить обсуждаемый показатель в качестве одного из прогностических факторов формирования алкоголизма.

Тем не менее, в настоящее время, если ведется речь о центральном подкрепляющем действии ацетальдегида, чаще предполагается, что синтез токсиканта осуществляется в тканях головного мозга. Ферментные системы, ответственные за окисление этанола в головном мозге, представлены каталазой и цитохромом P-450 2E1 [27,31]. Отсюда следует, что от соотношения активностей названных ферментов будут зависеть параметры токсикокинетики этанола в мозге и динамика нарастания концентрации АА. Это, в свою очередь, определит выраженность наркотического эффекта ацетальдегида. Поэтому соотношение активностей ферментов деградации этанола в мозге можно считать одним из биохимических маркеров индивидуального риска развития алкогольной зависимости. Имеются сведения и о практическом использовании приведенной информации. Так, некоторые исследователи полагают, что ингибиторы каталазы могут рассматриваться в качестве средств, понижающих наркотический потенциал этанола [28,29].

Спорным остается вопрос, каков вклад этанола и его основного метаболита в возникновение нарушений поведения, сопутствующих острой интоксикации спиртом, и в формирование собственно алкогольной зависимости? Каким образом ацетальдегид модифицирует активность нейронов? Как известно, этанол, хотя и отличается «размытостью» своих нейрофармаколо-

гических эффектов, все же активно изменяет функциональное состояние многих нейромедиаторных систем (ГАМК-ергических, глутаматергических и иных). В работе [32] показано, что АА (диапазон концентраций 1-1000 мкМ) слабо влиял на функции глициновых, никотиновых, серотониновых, глутаматных, ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>C</sub>-рецепторов (рецепторы перечисленных видов экспрессированы в ооцитах *Xenopus laevis*, опыты *in vitro*).

Не ясно также, какова роль продуктов конденсации ацетальдегида с биогенными аминами, белками и другими макромолекулами в патогенезе алкогольной зависимости [27,30].

По-видимому, наиболее важны с точки зрения участия в патогенезе алкоголизма продукт конденсации ацетальдегида с дофамином галлоанинол [30, 33], а также аддукты токсиканта с индоламинами (L-триптофаном, L-5-окситриптофаном, серотонином и др.) [34, 35, 36]. В частности, при взаимодействии АА с серотонином образуются б-карболины, отличающиеся большим спектром биологической активности, в том числе и психотропной. Наиболее известными б-карболинами являются 1-метил-б-карболин (гарман), 1-метил-7-метокси-3,4-дигидро-б-карболин (гармалин) и 9H-пиридо[3,4-b]индол (норгарман).

Вместе с тем известно, что среди б-карболинов есть соединения, отличающиеся антиаддиктивной активностью. Например, t-бутиловый эфир б-карболин-3-карбоксилата и 3-пропокси-б-карболингидрохлорид достоверно подавляли подкрепляющие эффекты этанола [35, 36].

Таким образом, токсикокинетика и токсикодинамика опиатов/опиоидов и этанола представляются сложными образованиями. Использование закономерностей данных процессов должно способствовать совершенствованию системы профилактики (оптимизация алгоритма оценки индивидуального риска) и лечения аддиктивных заболеваний химической этиологии. Парадоксальность ситуации состоит в очевидной недооценке наркологами (в первую очередь российскими) современных достижений токсикологии психоактивных веществ (см. обзоры [4-6]). Впрочем, это соответствует представлениям о том, что и некоторые другие принципы отечественной наркологии явно отличаются от общемировых тенденций в данной науке (подробнее см. работы [37, 38]).

#### **Нейрохимические парадоксы в системе «доза-эффект»**

Одним из фундаментальных положений токсикологии является зависимость «доза-эффект» [9,39]. Данный принцип применим как к острым экспозициям к токсикантам, так и к условиям хронических воздействий. В современной наркологии используются оба этих подхода. Пер-

вый служит для оценки каких-либо показателей (поведенческих, нейрохимических, нейрофизиологических и иных), характерных для воздействия конкретным психоактивным веществом, а второй позволяет мониторировать как эти же показатели, так и процесс формирования зависимости. Так же как и в «классической» токсикологии, результаты экспериментов с использованием обоих подходов будут зависеть от множества факторов, относящихся и к изучаемому ПАВ, и к выбранному виду животных, и к условиям опытов и т.д.

Для примера рассмотрим феномен усиления высвобождения (экзоцитоза) дофамина (ДА) в прилежащем ядре - один из признаков возбуждения ДА-ергических структур, сопровождающий воздействие наркотическими агентами. Первые сведения на этот счет получены в конце 80-х гг. 20-го века. Так, G.Di Chiara и A.Imperato [40] одними из первых выявили длительные (десятки минут - часы) повышения экстрацеллюлярной концентрации дофамина в прилежащем ядре свободно подвижных крыс после системного введения различных наркотиков и этанола. Наиболее выраженное возрастание уровня ДА обнаружено после подкожной инъекции амфетамина, наименьшее - после внутривенного введения этанола. Обнаруженный феномен стали соотносить с синдромом психической зависимости, поскольку накапливались данные о высвобождении медиатора в процессе самовведения ПАВ экспериментальными животными. Так, усиление пресинаптического выделения ДА в прилежащем ядре отмечалось при внутривенном самовведении d-амфетамина [41], кокаина [42], смеси кокаина с героином [43,44].

Вначале показалось, что у наркологов появился мощный инструмент для оценки аддиктивной активности любого соединения, а также для скрининга препаратов, модифицирующих наркотический потенциал того или иного ПАВ. Последующие исследования показали, что это не совсем так.

Например, имеет значение способ наркотизации экспериментальных животных (активное самовведение, пассивная инфузия). Приведем некоторые примеры.

Крысы-самцы линии Фишер-344 получали внутривенно героин (5,4; 18,0 или 30,0 мкг/инъекция). В параллельной серии экспериментов обученные поведению самовведения грызуны также получали наркотик внутривенно. При этом каждая самоинфузия соответствовала поступлению в кровь 5,4; 18,0 или 30,0 мкг героина (суммарная доза за всю сессию самовведения была, конечно, намного больше). В случаях, когда наркотик вводился принудительно, в прилежащем ядре наблюдалась ожидаемая картина: высвобождение

дофамина дозозависимо возрастало. В то же время многократное внутривенное самовведение ПАВ во второй группе крыс не сопровождалось достоверными изменениями изучаемого нейрохимического показателя [45]. Сходные данные, но с использованием другого диапазона концентраций героина приводят J.E.Smith и др. [44] и S.E.Hemby и др. [46].

С.К.Судаков и др. [47] сравнивали экзоцитоз дофамина, норадреналина и серотонина в передней поясной коре (одна из структур системы вознаграждения) при внутривенном введении морфина крысам-самцам линии Вистар, а также при самовведении наркотика (усиление высвобождения биогенных аминов в указанной структуре рассматривается как один из нейрохимических эквивалентов аддиктивной активности ПАВ). Установлено, что после принудительной инъекции опиата в яремную вену (2 мг/кг массы тела) интенсивность экзоцитоза биогенных аминов оставалась в пределах исходных показателей. Самовведение наркотика (суммарная доза за сессию составила приблизительно 3 мг/кг) сопровождалось многократным повышением концентраций нейромедиаторов. При этом динамика прироста дофамина и норадреналина в основном соответствовала интенсивности поведения самовведения. Экзоцитоз же серотонина возрастал в первые 40 мин, а в последующем заметно ослабевал. Авторы полагают, что изменения высвобождения биогенных аминов связаны не только с колебаниями концентрации морфина, но и отражают общее состояние животного.

Следует учитывать также постоянное усложнение методических приемов при оценке экзоцитоза дофамина в ответ на активное (самовведение) и пассивное введение ПАВ, гетерогенность прилежащего ядра и иные моменты. К примеру, в работе [48] высвобождение нейромедиатора анализировали в скорлупе и сердцевине прилежащего ядра крыс-самцов линии Спрейг-Дуэли на фоне самовведения героина (в яремную вену). Контролем служили грызуны, получавшие наркотик принудительно в сходных условиях эксперимента. При этом пассивная наркотизация происходила в автоматическом режиме в те же временные интервалы, что и у активно самовводящих героин животных. Дозы ПАВ в обеих группах также не отличались (yoked administration, yoked control). Подобные условия исследования серьезно отличаются от методов наркотизации, когда наркотик вводится экспериментатором. В рассматриваемой работе [48] в процессе формирования поведения самовведения героина (на протяжении 4-х недель) экзоцитоз ДА в скорлупе прилежащего ядра постепенно нарастал (к исходу 1-й недели - на 114% от

базального высвобождения, к концу 4-й недели - на 149%). В сердцевине прилежащего ядра прирост экзоцитоза нейромедиатора был меньшим и более стабильным (в пределах 66-70% от базальных значений). Иная картина наблюдалась в группе крыс, получавших наркотик пассивно. В скорлупе показатель был стабильно выше в сравнении с базальным высвобождением (на 60-70%), в то время как в сердцевине отмечалось постепенное его увеличение (с 60% до 118%). В сходных условиях экспериментов подобная динамика показателей экзоцитоза дофамина в скорлупе и сердцевине прилежащего ядра крыс Спрейг-Доули выявлялась и при использовании в качестве ПАВ кокаина [49] или никотина [50].

Парадоксальные результаты выявлены и в работе [46]. Высвобождение ДА оценивалось в прилежащем ядре крыс-самцов линии Фишер F-344, обученным навыку внутривенного самовведения кокаина, непосредственно в процессе сессии самовведения. Так, в процессе сессии в прилежащем ядре крыс наблюдалось значительное усиление экзоцитоза дофамина (в 4-8 раз выше по сравнению с базальным уровнем). У необученных крыс, которым раствор кокаина инфузировавался автоматически в те же сроки и в тех же дозах (пассивная наркотизация, yoked-control), прирост показателя был достоверно меньшим - на 250-425% в сравнении с уровнем базального высвобождения нейромедиатора. При этом концентрации кокаина в изучаемой структуре у крыс обеих групп статистически не различались. Если обученным поведению самовведения крысам через сутки наркотик вводился пассивно (в дозе, эквивалентной количеству кокаина за последнюю сессию самовведения), то прирост экзоцитоза дофамина в прилежащем ядре составил всего 313%.

Нейрохимические особенности аддиктивного паттерна при активной и пассивной наркотизации (алкоголизации) касаются, конечно, не толь-

ко высвобождения дофамина. Различия выявлены и в скорости оборота нейромедиаторов, в концентрации белков, участвующих в синаптической передаче, в энергообмене нейронов и их апоптозе, в интенсивности экспрессии различных генов и пр. (см. публикации [51-57]).

Приведенные несоответствия можно обозначит как второй токсикологический парадокс, относящийся к методическим аспектам современной наркологии. Кроме того, выявленные противоречия отражают сложность нейрохимических механизмов функционирования системы вознаграждения и свидетельствуют о необходимости учитывать целый ряд факторов при интерпретации результатов: пол, вид, возраст животных, гетерогенность изучаемых структур, методику активной и пассивной наркотизации (алкоголизации). Возможно, в будущем потребуются стандартизация подобных сложных исследований.

**Заключение.** Синдром зависимости от психоактивных веществ является одним из сложнейших феноменов современной биологии и медицины. Понимание механизмов формирования данного образования является необходимым условием совершенствования системы профилактики и терапии аддиктивных заболеваний химической этиологии. Указанная проблема должна рассматриваться в качестве ведущей в современной наркологии. Ее решение невозможно без использования принципа междисциплинарного подхода, а абсолютизация какого-либо одного научного направления при рассмотрении данного вопроса должна считаться некорректной. Закономерности токсикокинетики и токсикодинамики психоактивных веществ влияют на формирование аддикций. Их учет будет способствовать прогрессу современной наркологии в области профилактики химических зависимостей, понимании их патогенеза и совершенствовании терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., ред. Наркология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
2. Шабанов П.Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Мед; 2003.
3. Головки А.И., Леонтьева Л.В., Головки С.И. Биологические основы синдрома психической зависимости при аддиктивных заболеваниях химической этиологии. Успехи соврем. биол. 2006; 126 (2): 180-91.
4. Благоев Л.Н. Клинико-патогенетический аспект опиоидной зависимости. Наркология. 2005; 4: 43-56.
5. Благоев Л.Н., Демина М.В. Опиоидная зависимость и феномен созависимости. Вопросы патогенеза и клинической наркологии. 2005; 1: 42-9.
6. Иутин В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы клинической наркологии (обзор литературы и клинический анализ). Наркология. 2008; 5: 66-71.
7. Петровский Б.В., ред. Энциклопедический словарь медицинских терминов. т. 3. М.: Советская энциклопедия; 1984.
8. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И., Порядин Г.В., Владимиров Ю.А., ред. Патологическая физиология: Учеб. для мед. вузов. М.: Триада-Х; 2002.
9. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. СПб.: Фолиант; 2004.
10. Gottás A., Øiestad E.L., Boix F., Vindenes V., Ripel Å., Thaulow C.H. et al. Levels of heroin and its metabolites in blood and brain extracellular fluid after i.v. heroin administration to freely moving rats. Br. J. Pharmacol. 2013; 170 (3): 546-56.
11. van Dorp E.L., Morariu A., Dahan A. Morphine-6-glucuronide: potency and safety compared with morphine. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9 (11): 1955-61.
12. De Gregori S., De Gregori M., Ranzani G.N., Allegri M., Minella C., Regazzi M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. Metab. Brain Dis. 2012; 27 (1): 1-5.
13. Christrup L.L. Morphine metabolites. Acta Anaesthesiol. Scand. 1997; 41 (1, Pt 2): 116-22.
14. Brown G.P., Yang K., King M.A., Rossi G.C., Leventhal L., Chang A. et al. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6-glucuronide antagonist. FEBS Lett. 1997; 412 (1): 35-8.
15. Bowen C.A., Fischer B.D., Mello N.K., Negus S.S. Antagonism of the antinociceptive and discriminative stimulus effects of heroin and morphine by 3-methoxynaltrexone and naltrexone in rhesus monkeys. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 302 (1): 264-73.
16. Negus S.S., Brandt M.R., Gatch M.B., Mello N.K. Effects of heroin and its metabolites on schedule-controlled responding and thermal nociception in rhesus monkeys: sensitivity to antagonism by quazadocine, naltrindole and -funaltrexamine. Drug Alcohol Depend. 2003; 70 (1): 17-27.
17. Walker J.R., King M., Izzo E., Koob G.F., Pasternak G.W. Antagonism of heroin and morphine self-administration in rats by the morphine-6-glucuronide antagonist 3-O-methylnaltrexone. Eur. J. Pharmacol. 1999; 383 (2): 115-9.
18. Лазарев Н.В. Неэлектролиты. Опыт биолого-физико-химической их систематики. Л.: Изд-во ВММА; 1944.
19. 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; 2 (5-6): 495-500.
20. Brown Z.W., Amit Z., Rockman G.E. Intraventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive laboratory rats. Psychopharmacology (Berl). 1979; 64 (3): 271-6.

21. Myers W.D., Ng K.T., Singer G. Effects of naloxone and buprenorphine on intravenous acetaldehyde self-injection in rats. *Physiol. Behav.* 1984; 33 (3): 449-55.  
 22. Rodd Z.A., Bell R.L., Zhang Y., Murphy J.M., Goldstein A., Zaffaroni A. et al. 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; 30 (2): 330-8.  
 23. 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; 72 (1-2): 55-64.  
 24. Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R., Pulighe E., Muggironi G., Nieddu M. et al. 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; 32 (2): 249-58.  
 25. Ledesma J.C., Font L., Baliño P., Aragón C.M. Modulation of ethanol-induced conditioned place preference in mice by 3-amino-1,2,4-triazole and D-penicillamine depends on ethanol dose and number of conditioning trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 230 (4): 557-68.  
 26. Brown Z.W., Amit Z., Smith B.R., Sutherland E.A., Selvaggi N. Alcohol-induced euphoria enhanced by disulfiram and calcium carbimide. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1983; 7 (3): 276-8.  
 27. Зиматкин С.М. Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма. *Наркология.* 2007; 12: 91-103.  
 28. Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9 (6): 570-81.  
 29. Foddai M., Dosia G., Spiga S., Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (3): 530-6.  
 30. Rodd Z.A., Oster S.M., Ding Z.M., Toalston J.E., Deehan G., Bell R.L. et al. 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; 32 (2): 230-9.

31. Heit C., Dong H., Chen Y., Thompson D.C., Deitrich R.A., Vasiliou V.K. The role of CYP2E1 in alcohol metabolism and sensitivity in the central nervous system. *Subcell. Biochem.* 2013; 67: 235-47.  
 32. Mascia M.P., Maiya R., Borghese C.M., Lobo I.A., Hara K., Yamakura T. et al. Does acetaldehyde mediate ethanol action in the central nervous system? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25 (11): 1570-5.  
 33. Quintanilla M.E., Rivera-Meza M., Berrios-Cárcamo P.A., Bustamante D., Buscaglia M., Morales P. et al. Salsolinol, free of isosalsolinol, exerts ethanol-like motivational/sensitization effects leading to increases in ethanol intake. *Alcohol.* 2014; 48 (6): 551-9.  
 34. Rommelspacher H., Dufeu P., Schmidt L.G. Harman and norharman in alcoholism: correlations with psychopathology and long-term changes. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1996; 20 (1): 3-8.  
 35. June H.L., Foster K.L., McKay P.F., Seyoum R., Woods J.E., Harvey S.C. et al. The reinforcing properties of alcohol are mediated by GABA<sub>A</sub> receptors in the ventral pallidum. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28 (12): 2124-37.  
 36. Harvey S.C., Foster K.L., McKay P.F., Carroll M.R., Seyoum R., Woods J.E. 2nd. et al. The GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subtype in the ventral pallidum regulates alcohol-seeking behaviors. *J. Neurosci.* 2002; 22 (9): 3765-75.  
 37. Менделевич В.Д. Наркомания и наркология в России в зеркале общественного мнения и профессионального анализа. Казань: Медицина; 2006.  
 38. Менделевич В.Д., Балашов А.М., Зобин М.Л., Сиволоп Ю.П., Софронов А.Г. Ответ на комментарий профессора В.Б.Альшулера. *Наркология.* 2008; 10: 98-9.  
 39. Софронов Г.А. Введение в токсикологию. В кн.: Курляндский Б.А., Филон В.А., ред. Общая токсикология. М.: Медицина; 2002: 12-31.  
 40. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1988; 85 (140): 5274-8.  
 41. Rinaldi R., Pocock D., Zereik R., Wise R.A. Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction,

and reinstatement of intravenous d-amphetamine self-administration. *J. Neurosci.* 1999; 19 (10): 4102-9.  
 42. Wydra K., Golembiowska K., Zaniewska M., Kamińska K., Ferraro L., Fuxe K. et al. Accumbal and pallidal dopamine, glutamate and GABA overflow during cocaine self-administration and its extinction in rats. *Addict Biol.* 2013; 18 (2): 307-24.  
 43. Pattison L.P., McIntosh S., Budygin E.A., Hemby S.E. Differential regulation of accumbal dopamine transmission in rats following cocaine, heroin and speedball self-administration. *J. Neurochem.* 2012; 122 (1): 138-46.  
 44. Smith J.E., Co C., Collier M.D., Hemby S.E., Martin T.J. Self-administered heroin and cocaine combinations in the rat: additive reinforcing effects-supra-additive effects on nucleus accumbens extracellular dopamine. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (1): 139-50.  
 45. Hemby S.E., Martin T.J., Co C., Dworkin S.I., Smith J.E. The effects of intravenous heroin administration on extracellular nucleus accumbens dopamine concentrations as determined by in vivo microdialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273 (2): 591-8.  
 46. Hemby S.E., Co C., Kovacs T.R., Smith J.E., Dworkin S.I. Differences in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during response-dependent and response-independent cocaine administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1997; 133 (1): 7-16.  
 47. Судаков С.К., Русакова И.В., Тригуб М.М., Кудрин В.С., Клодт П.М. Само-введение морфина крысам вызывает выделение моноаминов в передней поясной коре мозга. *Бюл. экпер. биол. мед.* 2007; 144 (8): 177-80.  
 48. Lecca D., Valentini V., Cacciapaglia F., Acquas E., Di Chiara G. Reciprocal effects of response contingent and noncontingent intravenous heroin on in vivo nucleus accumbens shell versus core dopamine in the rat: a repeated sampling microdialysis study. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 194 (1): 103-16.  
 49. Lecca D., Cacciapaglia F., Valentini V., Acquas E., Di Chiara G. Differential neurochemical and behavioral adaptation to cocaine after response contingent

and noncontingent exposure in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 191 (3): 653-67.  
 50. Lecca D., Cacciapaglia F., Valentini V., Gronli J., Spiga S., Di Chiara G. Preferential increase of extracellular dopamine in the rat nucleus accumbens shell as compared to that in the core during acquisition and maintenance of intravenous nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 184 (3-4): 435-46.  
 51. Baumgartner A., Eravci M., Pinna G., Hiedra L., Prengel H., Brödel O. et al. Thyroid hormone metabolism in the rat brain in an animal model of "behavioral dependence" on ethanol. *Neurosci. Lett.* 1997; 227 (1): 25-8.  
 52. Eravci M., Grosspietsch T., Pinna G., Schulz O., Kley S., Bachmann M. et al. Dopamine receptor gene expression in an animal model of "behavioral dependence" on ethanol. *Mol. Brain Res.* 1997; 50 (1-2): 221-9.  
 53. Eravci M., Kley S., Pinna G., Prengel H., Brödel O., Hiedra L. et al. Gene expression of glucose transporters and glycolytic enzymes in the CNS of rats behaviorally dependent on ethanol. *Mol. Brain Res.* 1999; 65 (1): 103-11.  
 54. Eravci M., Schulz O., Grosspietsch T., Pinna G., Brödel O., Meinhold H. et al. Gene expression of receptors and enzymes involved in GABAergic and glutamatergic neurotransmission in the CNS of rats behaviorally dependent on ethanol. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 131 (3): 423-32.  
 55. Jacobs E.H., de Vries T.J., Smit A.B., Schoffmeier A.N. Gene transcripts selectively down-regulated in the shell of the nucleus accumbens long after heroin self-administration are up-regulated in the core independent of response contingency. *FASEB J.* 2004; 18 (1): 200-2.  
 56. Jacobs E.H., Smit A.B., de Vries T.J., Schoffmeier A.N. Long-term gene expression in the nucleus accumbens following heroin administration is subregion-specific and depends on the nature of drug administration. *Addict Biol.* 2005; 10 (1): 91-100.  
 57. Jacobs E.H., Smit A.B., de Vries T.J., Schoffmeier A.N. Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (11): 566-73.

## REFERENCES:

1. Ivanets N.N., Anokhina I.P., Vinnikova M.A. eds. *Narcology. National handbook.* Moscow: Geotar-Media; 2008 (in Russian).  
 2. Shabanov P.D. *Narcology: A practical handbook for physicians.* Moscow: GEOTAR-MED; 2003 (in Russian).  
 3. Golovko A.I., Leontieva L.V., Golovko S.I. Biological basis of psychic dependence syndrome in chemical addictive disorders. *Uspekhi sovremennoi biologii.* 2006; 126 (2): 180-91 (in Russian).  
 4. Blagov L.N. Clinicopathogenetic aspect of opioid dependence. *Narkologiya.* 2005; 4: 43-56 (in Russian).  
 5. Blagov L.N., Demina M.V. Opioid dependence and phenomenon of codependence. *Questions of pathogenesis and clinic.* *Narkologiya.* 2005; 1: 42-9 (in Russian).  
 6. Iutin V.G. Some discussion questions of clinical narcology (review of literature and clinical analysis). *Narkologiya.* 2008; 5: 66-71 (in Russian).  
 7. Petrovskiy B.V., ed. *Encyclopedic dictionary of medical terms.* vol. 3. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1984 (in Russian).  
 8. Ado A.D., Ado M.A., Pytskiy V.I., Poryadin G.V., Vladimirov Yu.A., eds. *Pathological physiology: a Textbook for medical schools.* Moscow: Triada-Kh; 2002 (in Russian).  
 9. Kutsenko S.A. *Basic foundation of toxicology: Scientific and methodological edition.* Saint-Petersburg: Foliant; 2004 (in Russian).  
 10. Gottås A., Øiestad E.L., Boix F.,

Vindenes V., Ripel Å., Thaulow C.H. et al. Levels of heroin and its metabolites in blood and brain extracellular fluid after i.v. heroin administration to freely moving rats. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 170 (3): 546-56.  
 11. van Dorp E.L., Morariu A., Dahan A. Morphine-6-glucuronide: potency and safety compared with morphine. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9 (11): 1955-61.  
 12. De Gregori S., De Gregori M., Ranzani G.N., Allegri M., Minella C., Regazzi M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27 (1): 1-5.  
 13. Christrup L.L. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41 (1, Pt 2): 116-22.  
 14. Brown G.P., Yang K., King M.A., Rossi G.C., Leventhal L., Chang A. et al. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6-glucuronide antagonist. *FEBS Lett.* 1997; 412 (1): 35-8.  
 15. Bowen C.A., Fischer B.D., Mello N.K., Negus S.S. Antagonism of the antinociceptive and discriminative stimulus effects of heroin and morphine by 3-methoxynaltrexone and naltrexone in rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302 (1): 264-73.  
 16. Negus S.S., Brandt M.R., Gatch M.B., Mello N.K. Effects of heroin and its metabolites on schedule-controlled responding and thermal nociception in rhesus monkeys: sensitivity to antagonism by quazadocine, naltrindole and -funtrexamine. *Drug Alcohol Depend.*

2003; 70 (1): 17-27.  
 17. Walker J.R., King M., Izzo E., Koob G.F., Pasternak G.W. Antagonism of heroin and morphine self-administration in rats by the morphine-6-glucuronide antagonist 3-O-methylnaltrexone. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 383 (2): 115-9.  
 18. Lazarev N.V. The nonelectrolytes. Experience of their biological and physicochemical systematization. Leningrad: Publishing house of VMMA; 1944 (in Russian).  
 19. 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; 2 (5-6): 495-500.  
 20. Brown Z.W., Amit Z., Rockman G.E. Intraventricular self-administration of acetaldehyde, but not ethanol, in naive laboratory rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1979; 64 (3): 271-6.  
 21. Myers W.D., Ng K.T., Singer G. Effects of naloxone and buprenorphine on intravenous acetaldehyde self-injection in rats. *Physiol. Behav.* 1984; 33 (3): 449-55.  
 22. Rodd Z.A., Bell R.L., Zhang Y., Murphy J.M., Goldstein A., Zaffaroni A. et al. 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; 30 (2): 330-8.

23. 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; 72 (1-2): 55-64.  
 24. Peana A.T., Enrico P., Assaretti A.R., Pulighe E., Muggironi G., Nieddu M. et al. 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; 32 (2): 249-58.  
 25. Ledesma J.C., Font L., Baliño P., Aragón C.M. Modulation of ethanol-induced conditioned place preference in mice by 3-amino-1,2,4-triazole and D-penicillamine depends on ethanol dose and number of conditioning trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 230 (4): 557-68.  
 26. Brown Z.W., Amit Z., Smith B.R., Sutherland E.A., Selvaggi N. Alcohol-induced euphoria enhanced by disulfiram and calcium carbimide. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1983; 7 (3): 276-8.  
 27. Зиматкин С.М. Роль ацетальдегида в алкоголизме. *Наркология.* 2007; 12: 91-103 (in Russian).  
 28. Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9 (6): 570-81.  
 29. Foddai M., Dosia G., Spiga S., Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29

- (3): 530-6.
30. Rodd Z.A., Oster S.M., Ding Z.M., Toalston J.E., Deehan G., Bell R.L. et al. 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; 32 (2): 230-9.
31. Heit C., Dong H., Chen Y., Thompson D.C., Deitrich R.A., Vasilioi V.K. The role of CYP2E1 in alcohol metabolism and sensitivity in the central nervous system. *Subcell. Biochem.* 2013; 67: 235-47.
32. Mascia M.P., Maiya R., Borghese C.M., Lobo I.A., Hara K., Yamakura T. et al. Does acetaldehyde mediate ethanol action in the central nervous system? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25 (11): 1570-5.
33. Quintanilla M.E., Rivera-Meza M., Berrios-Cárcamo P.A., Bustamante D., Buscaglia M., Morales P. et al. Salsolinol, free of isosalsolinol, exerts ethanol-like motivational/sensitization effects leading to increases in ethanol intake. *Alcohol.* 2014; 48 (6): 551-9.
34. Rommelspacher H., Dufeu P., Schmidt L.G. Harman and norharman in alcoholism: correlations with psychopathology and long-term changes. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1996; 20 (1): 3-8.
35. June H.L., Foster K.L., McKay P.F., Seyoum R., Woods J.E., Harvey S.C. et al. The reinforcing properties of alcohol are mediated by GABA<sub>A1</sub> receptors in the ventral pallidum. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28 (12): 2124-37.
36. Harvey S.C., Foster K.L., McKay P.F., Carroll M.R., Seyoum R., Woods J.E. 2nd. et al. The GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subtype in the ventral pallidum regulates alcohol-seeking behaviors. *J. Neurosci.* 2002; 22 (9): 3765-75.
37. Mendelevich V.D. Drug abuse and narcology in Russia in the mirror of public opinion and professional analysis. Kazan': Meditsina; 2006 (in Russian).
38. Mendelevich V.D., Balashov A.M., Zobin M.L., Sivolap Yu.P., Sofronov A.G. Response to comment of professor V.B. Al'tshuler. *Narkologiya.* 2008; 10: 98-9 (in Russian).
39. Sofronov G.A. Introduction to toxicology. In: Kurlyandskiy B.A., Filov V.A., eds. *General toxicology.* Moscow: Meditsina; 2002: 12-31 (in Russian).
40. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1988; 85 (140): 5274-8.
41. Ranaldi R., Pocock D., Zereik R., Wise R.A. Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous d-amphetamine self-administration. *J. Neurosci.* 1999; 19 (10): 4102-9.
42. Wydra K., Golembiowska K., Zaniwska M., Kamińska K., Ferraro L., Fuxe K. et al. Accumbal and pallidal dopamine, glutamate and GABA overflow during cocaine self-administration and its extinction in rats. *Addict Biol.* 2013; 18 (2): 307-24.
43. Pattison L.P., McIntosh S., Budygin E.A., Hemby S.E. Differential regulation of accumbal dopamine transmission in rats following cocaine, heroin and speedball self-administration. *J. Neurochem.* 2012; 122 (1): 138-46.
44. Smith J.E., Co C., Collier M.D., Hemby S.E., Martin T.J. Self-administered heroin and cocaine combinations in the rat: additive reinforcing effects-supra-additive effects on nucleus accumbens extracellular dopamine. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (1): 139-50.
45. Hemby S.E., Martin T.J., Co C., Dworkin S.I., Smith J.E. The effects of intravenous heroin administration on extracellular nucleus accumbens dopamine concentrations as determined by in vivo microdialysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 273 (2): 591-8.
46. Hemby S.E., Co C., Koves T.R., Smith J.E., Dworkin S.I. Differences in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during response-dependent and response-independent cocaine administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1997; 133 (1): 7-16.
47. Sudakov S.K., Rusakova I.V., Trigub M.M., Kudrin V.S., Klodt P.M. Self-administration of morphine in rats induces of monoamine release in anterior cingulate cortex. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2007; 144 (8): 177-80 (in Russian).
48. Lecca D., Valentini V., Cacciapaglia F., Acquas E., Di Chiara G. Reciprocal effects of response contingent and noncontingent intravenous heroin on in vivo nucleus accumbens shell versus core dopamine in the rat: a repeated sampling microdialysis study. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 194 (1): 103-16.
49. Lecca D., Cacciapaglia F., Valentini V., Acquas E., Di Chiara G. Differential neurochemical and behavioral adaptation to cocaine after response contingent and noncontingent exposure in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 191 (3): 653-67.
50. Lecca D., Cacciapaglia F., Valentini V., Gronli J., Spiga S., Di Chiara G. Preferential increase of extracellular dopamine in the rat nucleus accumbens shell as compared to that in the core during acquisition and maintenance of intravenous nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 184 (3-4): 435-46.
51. Baumgartner A., Eravci M., Pinna G., Hiedra L., Prengel H., Brödel O. et al. Thyroid hormone metabolism in the rat brain in an animal model of 'behavioral dependence' on ethanol. *Neurosci. Lett.* 1997; 227 (1): 25-8.
52. Eravci M., Grosspietsch T., Pinna G., Schulz O., Kley S., Bachmann M. et al. Dopamine receptor gene expression in an animal model of 'behavioral dependence' on ethanol. *Mol. Brain Res.* 1997; 50 (1-2): 221-9.
53. Eravci M., Kley S., Pinna G., Prengel H., Brödel O., Hiedra L. et al. Gene expression of glucose transporters and glycolytic enzymes in the CNS of rats behaviorally dependent on ethanol. *Mol. Brain Res.* 1999; 65 (1): 103-11.
54. Eravci M., Schulz O., Grosspietsch T., Pinna G., Brödel O., Meinhold H. et al. Gene expression of receptors and enzymes involved in GABAergic and glutamatergic neurotransmission in the CNS of rats behaviourally dependent on ethanol. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 131 (3): 423-32.
55. Jacobs E.H., de Vries T.J., Smit A.B., Schoffelmeer A.N. Gene transcripts selectively down-regulated in the shell of the nucleus accumbens long after heroin self-administration are up-regulated in the core independent of response contingency. *FASEB J.* 2004; 18 (1): 200-2.
56. Jacobs E.H., Smit A.B., de Vries T.J., Schoffelmeer A.N. Long-term gene expression in the nucleus accumbens following heroin administration is subregion-specific and depends on the nature of drug administration. *Addict Biol.* 2005; 10 (1): 91-100.
57. Jacobs E.H., Smit A.B., de Vries T.J., Schoffelmeer A.N. Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24 (11): 566-73.

A.I. Golovko<sup>1</sup>, G.A. Sofronov<sup>2</sup>, A.G. Sofronov<sup>3</sup>

## TOXICOLOGICAL PARADOXES IN MODERN NARCOLOGY

<sup>1</sup> «Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency, 192019, St. -Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> «Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences», 197376, St. -Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 191015, St. -Petersburg, Russian Federation

The need for an interdisciplinary approach to the examination of the chemicals-related addictive disorders problem is discussed. It is emphasized that the exaggeration of the role of any scientific vector cannot contribute to the progress in this area of biology and medicine. It is shown on the example of heroin and ethanol that the study of their toxicokinetics and toxicodynamics is far from being completed. That complicates the understanding of the drug addiction and alcoholism development mechanisms. This situation is denoted as one of the paradoxes in modern narcology. Another paradox is examined in connection with the «dose- effect» relationship. It is shown that the neurochemical pattern, which accompanies exposures to psycho-active substances, can be substantially modified with the procedure for narcotization (alcoholization). A similar uncertainty can require the standardization of some studies in narcology.

**Keywords:** toxicology, narcology, neurochemistry, toxicokinetics, toxicodynamics.

Материал поступил в редакцию 26.12.2014 г.