

Структура и функция α_2 -адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости

АНОХИНА И.П.
ВЕКШИНА Н.Л.
ТОМИЛИН В.А.

д.м.н., проф., академик РАМН, зам. директора по науке ФГУ «ННЦ наркологии» Росздрава, Москва
к.м.н., н.с. лаборатории психофармакологии ФГУ «ННЦ наркологии» Росздрава, Москва
к.б.н., ст.н.с. лаборатории психофармакологии ФГУ «ННЦ наркологии» Росздрава, Москва

Приведены сведения о биохимии и функции α_2 -адренорецепторов (α_2 AP), их роли в формировании физиологических и поведенческих реакций, участии в развитии психоэмоциональной патологии. Рассматриваются изменения функциональной активности α_2 AP в различные периоды зависимости от психоактивных веществ и роль этих изменений в адаптивных процессах, развивающихся в ЦНС при длительном воздействии на организм алкоголя и наркотиков. В свете последних сведений обсуждаются возможные механизмы, определяющие длительность изменений функциональной активности α_2 AP в период ремиссии алкогольной и наркотической зависимости, и роль этих изменений в нарушении эмоционального статуса больных алкоголизмом и наркоманиями.

Введение

Норадренергическая система является одной из основных систем, принимающих участие в процессах адаптации и тем самым обеспечивающих приспособление организма к меняющимся условиям среды. Основной функциональной единицей норадренергической системы являются норадренергические рецепторы (α_1 , α_2 , β_1 , β_2). Эти рецепторные образования широко распространены как в ЦНС, так и на периферии и опосредуют регуляторные эффекты норадреналина и адреналина — основных адренергических медиаторов.

Наиболее широкое распространение в мозге имеют α_2 AP. Изменение их функционального состояния сопровождается нарушением ряда эмоциональных и поведенческих реакций у животных и ведет к формированию психоэмоциональной патологии у человека.

Разработанные новые экспериментальные подходы (клонирование генов, метод гибридизации, получение линий трансгенных мышей и др.) дали возможность расширить представление о функции самих рецепторов и более глубоко изучить их роль в различных физиологических и патологических процессах.

В ЦНС α_2 AP расположены как пресинаптически, на нервных окончаниях норадренергических нейронов, являясь здесь ауторецепторами, так и постсинаптически, локализуясь на соме и дендритах норадренергических нейронов [32]. Основная задача пресинаптических α_2 AP заключается в торможении выделения норадреналина через ингибирование аденилатциклазы и процессов фосфорилирования ее вторичных мессенджеров [35].

α_2 AP располагаются на соме, аксонах и дендритах нейронов, не являющихся норадренергическими (пресинаптические соматодендритные рецепторы) [9]. Они участвуют в регуляции выделения медиаторов других нейромедиаторных систем (ДА, 5НТ, АХ, ГАМК) [27, 32].

Функция постсинаптических α_2 AP, располагающихся, как правило, на соме, аксонах и дендритах норадренергических нейронов, состоит в передаче функционального сигнала и запуске регулируемых норадреналином процессов.

Норадренергическая система мозга

Согласно классической систематике [17], норадренергические нейроны мозга образуют шесть основных норадреналинсодержащих клеточных групп (рис. 1), расположенных в области моста и продолговатого мозга: группа A_1 , A_2 (ядра одиночного тракта и дорзальной части ядра блуждающего нерва), группы A_5 , A_7 и голубое пятно (группа A_6 , по классификации Фукса и Фальстрома). Идущие от этих ядер аксоны образуют дорзальный и вентральный пучки. Дорзальный пучок имеет начало от нейронов синего пятна и клеточной группы A_2 . Через центральное серое вещество этот пучок направляется к таламусу и далее, в составе медиального продольного пучка, — к переднему мозгу и коре. Волокна от синего пятна проходят также к дорзальному гипоталамусу, образуя плотную сеть вокруг 3-го желудочка.

Вентральный норадренергический пучок (вентральный тракт покрышки) начинается в спинном мозге. В его образовании принимают участие почти

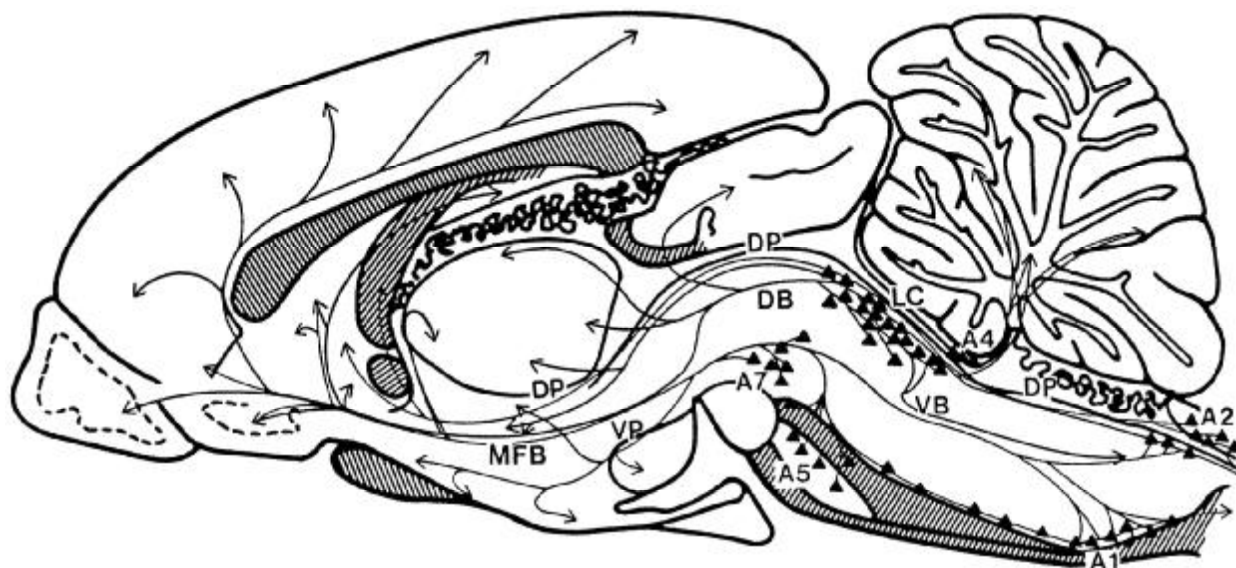


Рис. 1. Проводящие пути и скопления норадреналин-содержащих клеток (A1, A2, A4, A5, A7 и LC) на среднесагитальном разрезе головного мозга крысы (по M. Palkovits and M.J. Brownstein // Handb. Exp. Pharmacol. — 1989):

DB — дорсальный норадренергический пучок; DP — дорсальная перивентрикулярная норадренергическая система; MFB — средний пучок переднего мозга; VB — вентральный норадренергический пучок; VP — вентральная перивентрикулярная норадренергическая система

все вышеперечисленные клеточные норадренергические ядра. Этот тракт проходит в дорсальной части ретикулярной системы и области моста и в составе медиального продольного пучка направляется в область латерального гипоталамуса. От нейронов синего пятна и клеточных групп A4, A5 и A7 начинается мозжечковый путь. От нейронов синего пятна и нейронов клеточной группы A2 начинается нисходящий бульбарный тракт, идущий к области латеральных пучков спинного мозга.

Таким образом, основным норадренергическим ядром является синее пятно. Терминали норадренергических путей распространены от коры до спинного мозга. Большое количество терминалей обнаружено в ядрах гипоталамуса, некоторых структурах амигдалы и гиппокампа, таламуса и коры. Выявлено, что норадренергические ядра иннервируют кору и области тел- и диэнцефалона моносинаптически. Очевидно, моносинаптическая иннервация имеет определенное функциональное значение и способствует более быстрому и четкому проведению импульса.

α_2 -адренорецепторы и их подтипы

α_2 AP представляют собой сложные гликопротеиды, в которых гликозидные остатки соединены с аспарагиновыми остатками аминокислот. Они являются представителями семейства рецепторов, сопряженных с G_i -протеином. Общим свойством α_2 AP является индукция снижения внутриклеточного уровня цАМФ,

осуществляющегося посредством ингибирования аденилатциклазы.

Путем клонирования мРНК гена α_2A AP с последующей гибридизацией *in situ* выделено 3 подтипа α_2 AP: α_2A , α_2B , α_2C [37, 42, 43]. Определены их локализация в структурах мозга и на хромосомах, особенности молекулярной структуры, селективная чувствительность к различным агонистам и антагонистам α_2A AP. Все 3 подтипа расположены на отдельных хромосомах: α_2A -подтип на хромосоме 10, α_2B -подтип — на хромосоме 2 и α_2C -подтип — на хромосоме 4. Они имеют сходный состав аминокислотных остатков во внутриклеточных доменах, различаясь составом мест связывания на внеклеточном конце [37, 42]. Фармакологическая дифференцировка A и B подтипов α_2 AP основывается на различном сродстве к их лигандам [13]. Так, α_2A AP обладает высоким сродством по отношению к агонистам оксиметазолину и β -аминоклонидину и низким по отношению к антагонистам фентоламину и празоцину, а α_2B -подтип рецептора более аффинен к празоцину, но обладает более низким сродством к оксиметазолину.

Антагонисты раувольсцин, коранантин и W4101 обладают наибольшим сродством к α_2C -подтипу и применяются для его идентификации [37, 42, 43].

Антагонист SKF-104078 используется для выявления пре- и постсинаптической локализации α_2 AP. На клетках *cos⁷* было обнаружено, что этот антагонист блокирует как выделение норадреналина (пресинаптичес-

кий ответ), так и вызываемую агонистом α_2 АР вазоконстрикцию (постсинаптический ответ). При этом он обладает более высокой аффинностью к постсинаптическим рецепторам [42].

Сравнение экспрессии генов различных подтипов α_2 АР в мозге крыс и человека выявило высокий уровень мРНК всех трех подтипов во всех структурах, содержащих норадренергические ядра и терминали. Обнаружена гетерогенность распределения отдельных подтипов в структурах мозга [6, 45].

Наиболее высокая экспрессия гена α_2A АР выявлена в области синего пятна, отвечающего за регуляцию внимания, памяти, участвующего в формировании реакции на стресс и в организации вегетативных и гормональных функций. В этом ядре не определяется м-РНК других подтипов α_2 АР [45, 50]. Высокий уровень мРНК подтипа α_2A АР выявлен и в других норадренергических ядрах моста и продолговатого мозга. Однако в этих ядрах определяется также экспрессия гена α_2C АР, что подтверждается высоким уровнем связывания празоцина, являющегося селективным антагонистом α_2C АР.

Высокий уровень м-РНК α_2A АР выявлен в структурах среднего мозга ядрах амигдалы, структурах гиппокампа, обонятельной системе мозга и коре. В этих структурах обнаруживается и экспрессия гена α_2C АР. Преимущественная локализация мРНК подтипа α_2C АР выявлена в области базальных ганглиев и области перегородки, что подтверждается высоким уровнем связывания селективного антагониста α_2C АР — раувольсцина [45, 50].

Экспрессия гена α_2B АР выявлена исключительно в области таламуса, где не определяется мРНК других подтипов АР. Функциональное значение подтипа α_2B АР в этой структуре мозга не известна. По данным некоторых исследователей, мРНК α_2B АР выявлена в незначительном количестве в диэнцефалоне [45, 50].

Высокий уровень экспрессии гена подтипа α_2A АР в ряде структур мозга достаточно хорошо коррелирует с уровнем связывания с селективными лигандами.

Широкое распространение α_2 АР в структурах мозга, а также пре- и постсинаптическая локализация обеспечивают их участие в регуляции различных функций организма и, прежде всего, нервной и сердечно-сосудистой систем.

Функции α_2 АР

Возможность модификации генов различных подтипов α_2 АР стала одним из важнейших факторов, способствующих выявлению специфической функциональ-

ной значимости каждого подтипа. С помощью техники генной инженерии были получены линии мышей с генетически измененной экспрессией генов всех трех подтипов α_2 АР:

- со сниженным числом генов α_2A , α_2B , α_2C адренорецепторов — соответственно мыши α_2AKO , α_2BKO и α_2CKO ;

- с мутацией α_2A -подтипа гена (α_2A RD79N), определяющей 80%-ное снижение связывающей способности адренорецепторов [29].

Исследования, проведенные на линиях мышей с мутированными генами подтипов α_2 АР, подтвердили полученные ранее данные о различном функциональном значении этих подтипов.

Показана ведущая роль α_2A -подтипа (относительно α_2C АР) в пресинаптическом контроле секреции норадреналина [23]. Рецепторы α_2A -подтипа взаимодействуют с опиатными рецепторами в модуляции антиноцицепции, вызываемой окисью азота [28], а при дефиците α_2A АР-активности (вследствие генетической мутации или мРНК-недостаточности) введение классических α_2A -агонистов не приводит к развитию гипотензивного, антиноцицептивного, анксиолитического и гипотермического эффектов [29, 31].

Определенную роль в регуляции дофаминовой системы мозга играют и α_2C АР [29, 31]. В частности, при сравнении функциональной нагрузки α_2A - и α_2C -адренорецепторов выявляется тот факт, что α_2A -подтип АР контролирует формирование условнорефлекторной реакции на стрессорное воздействие [18], тогда как роль α_2C АР ограничивается формированием реакции пассивного избегания [43]. Так, существенно более выраженная реакция α_2AKO и α_2AD 79N мышей на условное стрессорное электрошоковое воздействие объясняется гиперактивностью норадренергической системы (гиперплазия НА-нейронов в области синего пятна и повышенная экспрессия гена cFos) и может быть связана с ослаблением памяти на эмоционально-отрицательные воздействия [18, 19].

Для определения функционального состояния α_2A АР в последнее время широко используется провокация клонидином (агонистом α_2A АР) выброса в кровь гормона роста (ГР)¹ (рис. 2). Причем у больных эндогенными депрессиями, обнаружено стойкое уменьшение определяемого клонидином выброса ГР, а снижение чувствительности α_2A АР сохраняется даже после исчезновения эпизодов депрессивного состояния [22]. Аналогичное снижение показателей теста клонидин/ГР было отмечено также у боль-

¹ Клонидин, агонист α_2 АР, активируя постсинаптические α_2 АР, способствует повышению уровня ГР в крови. В случае снижения чувствительности α_2 АР к агонистам секреция ГР тормозится [21]

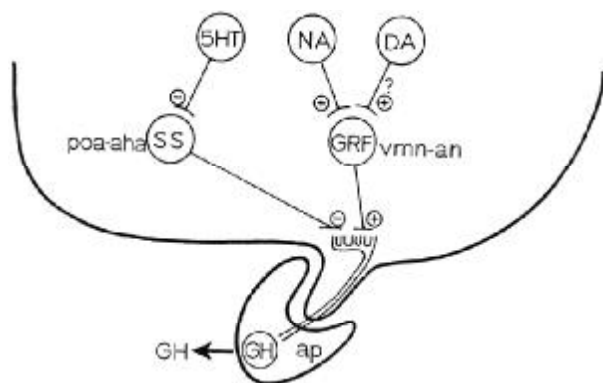


Рис. 2. Схема взаимодействия моноаминоэргических нейронов с гипоталамической системой контроля синтеза и секреции гормона роста (по M. Palkovits и M.J. Brownstein, *Handb. Exp. Pharmacol.* — 1989): 5-HT — серотонин; NA — норадреналин; DA — дофамин; SS — соматостатин; GRF — соматотропин; GH — гормон роста; пути регуляции: roa-aha — преоптическая область — передний гипоталамус; vmn-an — вентромедиальное ядро — аркуатное ядро; ar — передний гипофиз

ных с повышенной тревожностью и ряде других аффективных состояниях [15, 25, 46].

По данным некоторых исследователей, к формированию тревожных состояний более склонны люди, у которых в детстве отмечалась общая гипореактивность. У детей с указанными особенностями темперамента уже в раннем возрасте выявлялась десенситизация α_2 AP, проявляющаяся в тесте на клонидин [16].

Длительное нарушение функционального состояния α_2 AP и связанные с ним изменения поведенческих реакций выявлены в эксперименте на животных, у которых в период раннего онтогенеза однократным воздействием антисенс-нокдауном или мРНК-интерференцией был изменен уровень экспрессии гена α_2 AP в стволе мозга. Указанное воздействие привело к значительному снижению числа α_2 AP в коре, гипоталамусе и гиппокампе взрослых животных, сопровождавшемуся изменением поведения в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Авторы предполагают, что изменение экспрессии гена α_2 AP в неонатальном мозге может быть вовлечено в программирование поведения у взрослых животных [5].

Участие α_2 AP в формировании зависимости от психоактивных веществ

Еще в 70-е годы прошлого столетия была выявлена роль норадреналина в усилении поведения самостимуляции гипоталамуса у крыс и показано, что введение животным с выработанной реакцией самостимуляции блокаторов α_2 AP мозга снижает выраженность этой реакции [3, 4]. Было высказано предположение о первостепенном значении норадренергиче-

ских нейронов синего пятна в системе подкрепления мозга [4].

Выдвинута гипотеза, определяющая участие катехоламиновой системы мозга в формировании и становлении зависимости от этанола [1, 2], согласно которой центральным звеном действия алкоголя на систему биогенных аминов мозга является активация освобождения и распада катехоламинов. Это воздействие алкоголя является ведущим в развитии алкогольной зависимости, формирование которой совпадает с характерными изменениями системы катехоламинов мозга. Была показана ведущая роль изменений обмена катехоламинов в формировании симптомов алкогольной зависимости и выявлена последовательность развития качественной перестройки ключевых звеньев катехоламиновой нейромедиации, организующих реакцию организма на острое воздействие алкоголя, длительное его действие и отмену этилового спирта.

Контроль функциональной активности α_2 AP лимфоцитов крови больных алкоголизмом выявил значительное снижение сродства этих рецепторов к агонистам на стадии абстиненции и делирия, и была установлена связь между изменением аффинитета α_2 AP к лигандам и уровнем активности гуанилатциклазной системы [7].

В дальнейшем в связи с появлением исследований, определивших важную роль в подкрепляющем эффекте алкоголя и наркотиков дофаминовой системы мозга, дофамин стал считаться основным медиатором формирования зависимости. Норадренергической системе отводилась роль вторичного регулятора неспецифических эффектов опиатов и стимулятора вегетативных и двигательных компонентов абстинентного синдрома.

В настоящее время в связи с активизацией исследований механизма формирования наркотической и алкогольной зависимости возобновился интерес к роли норадренергической системы мозга в этих процессах.

Данные, свидетельствующие об особенностях изменений функционального состояния α_2 AP в период длительного потребления наркотических соединений, немногочисленны. Выявлена десенситизация α_2 AP на постсинаптическом уровне в этот период зависимости. Так, в коре мозга людей, страдавших при жизни зависимостью от героина, отмечено ослабление воздействия агонистов на α_2 AP и непрочность комплекса ГВ/ G_i -белок [39]. Проведенные эксперименты на крысах, длительно получавших морфин, показали, что наркотик вызывал гиперчувствительность α_2 AP на пресинаптическом уровне, проявлявшуюся усилением тормозного эффекта клонидина на синтез ДОФА/НА в гипоталамусе и коре животных [44]. Авторы предполагают, что десенситизация

α_2 ААР на постсинаптическом уровне и гиперчувствительность на пресинаптическом отражает процессы, связанные с адаптацией рецепторов к функционированию в условиях со сниженной норадренергической активностью, обусловленной длительным действием наркотика [37, 39]. Имеются данные, свидетельствующие о десенситизации α_2 ААР к действию клонидина, развивающейся у больных с зависимостью от героина, страдающих при этом сопутствующими психическими заболеваниями. Существуют данные, что у больных, у которых зависимость от героина не сопровождалась предшествующими психоэмоциональными нарушениями, тест клонидин/ГР не отличался от контрольных показателей. Данные предполагают значение эмоциональных изменений для формирования десенситизации α_2 ААР в ответ на длительное действие наркотика.

Считается, что важную роль в формировании симптомов отнятия играют α_2 ААР синего пятна, где отмечается высокий уровень и опиатных рецепторов [35]. Другой областью мозга с наибольшим уровнем взаимодействия α_2 ААР и опиатных рецепторов является подушка миндалины. Нейроны этой структуры мозга получают энкефалин- и норадренергическую иннервацию и имеют высокую плотность опиатных и α_2 ААР [47]. Существуют данные о роли α_2 ААР в активации паравентрикулярных ядер гипоталамуса и связанной с ней гормональной секрецией, во многом определяющей формирование симптомов отнятия [33, 48].

Агонисты α_2 ААР (клонидин и дексметомезин) подавляют развитие симптомов абстинентного синдрома как спонтанного, так и вызванного введением налоксона крысам с выработанной зависимостью от морфина [20, 30, 40]. Йохимбин, антагонист α_2 ААР, снимает эффект клонидина. Ведущая роль α_2 ААР в модулирующем действии клонидина на проявление симптомов отнятия подтверждается отсутствием эффекта агонистов α_2 ААР в экспериментах на α_2 АКО мышах [41].

Снижение объема выброса ГР в ответ на введение клонидина у больных алкогольной и наркотической зависимостью регистрируется уже в первый день отнятия этих соединений и сохраняется на протяжении всего периода абстиненции [10, 12, 22, 26, 36]. Данные о десенситизации α_2 ААР к действию агонистов в период формирования абстинентного синдрома подтвердились и в экспериментах на животных. В частности, у крыс, которым длительное время вводили кокаин, тест клонидин/ГР был снижен в первые часы отнятия наркотика по сравнению с животными, не получавшими наркотик [11].

Исследования, направленные на выявление биологических механизмов, определяющих изменение функционального состояния α_2 ААР в этот период зависи-

мости, показали увеличение плотности α_2 ААР в коре мозга крыс и морских свинок, предварительно длительно получавших морфин [24]. Через 24 ч после отмены наркотика у животных отмечалось увеличение связывания α_2 ААР с [3 H]-клонидином в этой структуре мозга, что сопровождалось повышением экспрессии мРНК α_2 ААР [14]. Возможно, увеличение α_2 ААР в структурах мозга зависимых от наркотиков животных в период формирования абстинентного синдрома является проявлением компенсаторных процессов, развивающихся в ответ на гипочувствительность рецепторов к действию норадреналина в условиях повышенного его содержания в мозге.

В результате многочисленных исследований, проведенных в различные сроки ремиссии с использованием теста клонидин/ГР, были получены данные, свидетельствующие о гипочувствительности α_2 ААР к агонисту в этот период алкогольной зависимости. Нарушение функционального состояния α_2 ААР отмечалось даже через 1,5 года после прекращения потребления этанола [8, 10, 12, 22, 36].

Таким образом, функциональная активность α_2 ААР гипоталамуса в период ремиссии характеризуется гипочувствительностью к действию агонистов, что ведет к снижению модулирующего влияния норадренергической системы мозга на секрецию ГР. Выявлена связь между снижением функциональной активности α_2 ААР и нарушением психоэмоционального статуса больных в этот период алкогольной зависимости. Основной особенностью α_2 ААР в период длительного отнятия является их сниженная способность к восстановлению. В результате ряд исследователей высказал предположение о генетической обусловленности измененного функционального состояния α_2 ААР, определяющего длительный характер психоэмоциональных нарушений в период ремиссии, что лежит в основе формирования рецидивов заболевания [12].

Одним из возможных факторов, определяющих длительность изменения функциональной активности α_2 ААР, развивающейся на фоне длительного действия алкоголя и наркотических соединений, в свете современных представлений о механизмах наркотической зависимости, может быть активация транскрипционных факторов. Ур-регуляция системы цАМФ и ее вторичных мессенджеров, развивающаяся под влиянием длительного действия наркотиков, активирует систему транскрипционной регуляции протеинов, участвующих в передаче синаптического сигнала и экспрессии генов ряда нейромедиаторных систем, в том числе и α_2 ААР [8]. В настоящее время известны транскрипционные факторы, активность которых повышается в различные периоды отнятия наркотических соединений и которые обладают способностью

влиять на экспрессию генов с различной продолжительностью [8, 38]. Очевидно, длительность нарушения проведения сигнала, обусловленная активацией этих факторов, может определить как характер функционирования рецепторов, так и связанные с функцией рецептора эмоциональные нарушения.

Таким образом, у больных алкогольной и наркотической зависимостью и у больных с психоэмоциональными нарушениями выявлен общий характер измененный функционального состояния α_2 АР и обусловленное этим изменением снижение норадренергического активирующего воздействия на гормональную секрецию. Показана связь между десенситизацией α_2 АР при наркотической зависимости и предшествующим формированию этой зависимости нарушением психоэмоционального состояния.

Все сказанное дает возможность предположить, что десенситизация α_2 АР, развивающаяся под влиянием длительного потребления алкоголя и наркотиков, имеет связь с механизмом формирования синдрома зависимости.

Список литературы

1. Анохина И.П. Нейрохимические аспекты патогенеза хронического алкоголизма // Патогенез, клиника и лечение алкоголизма: Сб. трудов. — М., 1976. — С. 15—18.
2. Анохина И.П. Роль нарушений обмена катехоламинов в патогенезе хронического алкоголизма // Актуальные вопросы психиатрии (клинические и социальные аспекты шизофрении и алкоголизма). — М., 1978. — С. 38—42.
3. Буров Ю.В., Борисенко С.А. Влияние этанола и ацетальдегида на структуры положительного подкрепления у крыс // Фармак. и токсикол. — 1979. — №3. — С. 291—293.
4. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 236 с.
5. Дыгало Н.Н., Калинина Т.С., Шишкина Г.Т., Баннова А.В. Ген альфа2А-адренорецептора участвует в процессах неонатальной пластичности мозга // Нейрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты. Научная конференция 14—16 марта 2005 г.: Тез. докладов. — М. — С. 54.
6. Дыгало Н.Н., Калинина Т.С., Сурнина А.Н. и др. Концентрация мРНК 2А-адренергических рецепторов и числа мест связывания их агониста в отделах головного мозга // Докл. АН. — 1999. — Т. 364, №3. — С. 417—419.
7. Коган Б.М. Состояние катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме: Дис. на соискание ученой степени д.б.н. — М., 1988. — 338 с.
8. Ammon-Treiber S., Holt V. Morphine-induced changes of gene expression in the brain // Addict. Biol. — 2005. — Vol. 10, №1. — P. 81—89.
9. Aoki C., Go C.G., Venkatesan C., Kurose H. Perikaryal and synaptic localization of alpha 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity // Brain Res. — 1994. — Vol. 650, №2. — P. 181—204.
10. Balldin J., Berggren U., Engel J. et al. Alpha-2-adrenoceptor sensitivity in early alcohol withdrawal // Biol. Psychiatry. — 1992. — Vol. 31, №7. — P. 712—719.
11. Baumann M.H., Milchanowski A.B., Rothman R.B. Evidence for alterations in alpha2-adrenergic receptor sensitivity in rats exposed to repeated cocaine administration // Neuroscience. — 2004. — Vol. 125, №3. — P. 683—690.
12. Berggren U., Fahlke C., Norrby A. et al. Subsensitive alpha-2-adrenoceptor function in male alcohol-dependent individuals during 6 months of abstinence // Drug Alcohol Depend. — 2000. — Vol. 57, №3. — P. 255—260.
13. Brown C.M., MacKinnon A.C., McGrath J.C. et al. Alpha 2-adrenoceptor subtypes and imidazoline-like binding sites in the rat brain // Br. J. Pharm. — 1990. — Vol. 99. — P. 803—809.
14. Busquets X., Ventayol P., Garcia-Sevilla J.A. Naloxone-precipitated withdrawal in morphine-dependent rats increases the expression of alpha 2a-adrenoceptor mRNA in brain // Brain Res. Mol. Brain Res. — 1997. — Vol. 45, №1. — P. 154—158.
15. Charney D.S., Heninger G.R. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. Effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder // Arch. Gen. Psychiatry. — 1986. — Vol. 43, №11. — P. 1042—1054.
16. Coleman K., Dahl R.E., Ryan N.D., Cameron J.L. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone and clonidine in young monkeys: correlation with behavioral characteristics // J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. — 2003. — Fall. — Vol. 3, №3. — P. 227—241.
17. Dahlstrom A., Fuxe K. A method for the demonstration of monoamine-containing nerve fibres in the central nervous system // Acta physiol. Scand. — 1964. — Vol. 64. — P. 293—294.
18. Davies M.F., Tsui J.Y., Flannery J.A. et al. Augmentation of the noradrenergic system in alpha-2 adrenergic receptor deficient mice: anatomical changes associated with enhanced fear memory // Brain Research. — 2003. — Vol. 986, №1—2. — P. 157—165.
19. Davies M.F., Tsui J.Y., Flannery J.A. et al. Activation of alpha2 adrenergic receptors suppresses fear conditioning: expression of c-Fos and phosphorylated CREB in mouse amygdala // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29, №2. — P. 229—239.
20. Dehpour A.R., Samini M., Arad M.A., Namiranian K. Clonidine attenuates naloxone-induced opioid-withdrawal syndrome in cholestatic mice // Pharmacol. Toxicol. — 2001. — Vol. 89, №3. — P. 129—132.
21. Eden S. Evidence for a growth hormone releasing factor mediating α -adrenergic influence on growth hormone secretion in the rat // Neuroendocrinology. — 1981. — Vol. 33, №1. — P. 24—27.
22. Fahlke C., Berggren U., Balldin J. Mental well-being in alcohol withdrawal: relationship to alpha2-adrenoceptor function // Alcohol Alcohol. — 1999. — Vol. 34, №5. — P. 718—725.
23. Feuerstein T.J., Huber B., Vetter J. et al. Characterization of the alpha(2)-adrenoceptor subtype, which functions as alpha(2)-autoreceptor in human neocortex // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2000. — Vol. 294, №1. — P. 356—362.
24. Gabilondo A.M., Garcia-Sevilla J.A. Spontaneous withdrawal from long-term treatment with morphine accelerates the turnover of alpha 2-adrenoceptors in the rat brain: up-regulation of receptors associated with increased receptor appearance // J. Neurochem. — 1995. — Vol. 64. — P. 2590—2597.
25. Gerra G., Caccavari R., Marcato A. et al. Alpha-1- and 2-adrenoceptor subsensitivity in siblings of opioid addicts with personality disorders and depression // Acta Psychiatr. Scand. — 1994. — Vol. 90, №4. — P. 269—273.
26. Glue P., Sellman J.D., Nicholls M.G. et al. Studies of alpha-2-adrenoceptor function in abstinent alcoholics // Br. J. Addict. — 1989. — Vol. 84, №1. — P. 97—102.
27. Gobert A., Rivet J.M., Cistarelli L. et al. Alpha2-adrenergic receptor blockade markedly potentiates duloxetine- and fluoxetine-induced increases in noradrenaline, dopamine, and serotonin levels in the frontal cortex of freely moving rats // J. Neurochem. — 1997. — Vol. 69, №6. — P. 2616—2619.
28. Guo T.Z., Davies M.F., Kingery W.S. et al. Nitrous oxide produces antinociceptive response via alpha2B and/or alpha2C adrenoceptor subtypes in mice // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 90. — P. 470—476.
29. Kable J.W., Murrin L.C., Bylund D.B. In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of alpha(2)-adrenergic receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2000. — Vol. 293. — P. 1—7.

30. Kaneto H., Inoue M. Action site of adrenergic blockers to suppress the development of tolerance to morphine analgesia // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 7, №1. — P. 35—39.
31. Lahdesmaki J., Sallinen J., MacDonald E. et al. Behavioral and neurochemical characterization of alpha(2A)-adrenergic receptor knockout mice // *J. Neuroscience.* — 2002. — Vol. 113. — Issue 2. — P. 289—299.
32. Langer S.Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines // *Pharmacol. Rev.* — Vol. 32, №4. — P. 337—362.
33. Laorden M.L., Fuertes G., Gonzalez-Cuello A., Milanes M.V. Changes in catecholaminergic pathways innervating paraventricular nucleus and pituitary-adrenal axis response during morphine dependence: implication of alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptors // *J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 293. — Issue 2. — P. 573—584.
34. Lee A., Rosin D.L., Van Bockstaele E.J. alpha2A-adrenergic receptors in the rat nucleus locus caeruleus: subcellular localization in catecholaminergic dendrites, astrocytes, and presynaptic axon terminals // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 795, №1—2. — P. 157—169.
35. Limbirt L.E. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms // *FASEB. J.* — 1988. — Vol. 2. — P. 2686—2695.
36. Linnoila M., Mefford I., Nutt D., Adinoff B. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 107, №6. — P. 875—889.
37. Lomasney J.W., Lorenz W., Allen L.F. et al. Expansion of the alpha 2-adrenergic receptor family: cloning and characterization of a human alpha 2-adrenergic receptor subtype, the gene for which is located on chromosome 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 5094—5098.
38. McClung, Nestler E.J. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB // *Nature Neuroscience.* — 2003. — Vol. 6, №11. — P. 1208—1215.
39. Meana J.J., Gonzalez-Maeso J., Garcia-Sevilla J.A., Guimon J. mu-opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonist stimulation of [³⁵S]GTPgammaS binding to G-proteins in postmortem brains of opioid addicts // *Mol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 5, №3. — P. 308—315.
40. Ozdogan U.K., Lahdesmaki J., Scheinin M. Influence of prazosin and clonidine on morphine analgesia, tolerance and withdrawal in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 460, №2—3. — P. 127—134.
41. Ozdogan U.K., Lahdesmaki J., Hakala K., Scheinin M. The involvement of alpha 2A-adrenoceptors in morphine analgesia, tolerance and withdrawal in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 497, №2. — P. 161—171.
42. Regan J.W., Kobilka T.S., Yang-Feng T.L. et al. Cloning and expression of a human kidney cDNA for an alpha 2-adrenergic receptor subtype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 6301—6305.
43. Sallinen J., Haapalinna A., Viitamaa T. et al. Adrenergic alpha2C-receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 3035—3042.
44. Sastre-Coll A., Esteban S., Garcia-Sevilla J.A. Supersensitivity of 5-HT1A autoreceptors and alpha2-adrenoceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 365, №3. — P. 210—219.
45. Scheinin M., Lomasney J.W., Hayden-Hixson D.M. et al. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1994. — Vol. 21. — P. 133—149.
46. Tancer M.E., Stein M.B., Black B., Uhde T.W. Blunted growth hormone responses to growth hormone-releasing factor and to clonidine in panic disorder // *Am. J. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 150, №2. — P. 336—337.
47. Unnerstall J.R., Kopajtic T.A., Kuhar M.J. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 319, №1. — P. 69—101.
48. Zelena D., Kiem D.T., Barna I., Makara G.B. Alpha 2-adrenoreceptor subtypes regulate ACTH and beta-endorphin secretions during stress in the rat // *Psychoneuroendocrinology.* — 1999. — Vol. 24, №3. — P. 333—343.
49. Zeng D.W., Harrison J.K., D'Angelo D.D. et al. Molecular characterization of a rat alpha 2B-adrenergic receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 3102—3106.
50. Zeng D.W., Lynch K.R. Distribution of alpha 2-adrenergic receptor mRNAs in the rat CNS // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1991. — Vol. 10, №3. — P. 219—225.

STRUCTURE AND FUNCTION OF ALPHA-2 ADRENORECEPTORS AND THEIR ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ALCOHOL AND DRUG DEPENDENCE

- ANOKHINA I.P.** dr.med.sci., Professor, Academician RAMS, Head of scientific department of National Research Center on Addictions, Federal Agency on Healthcare and Social Development, Moscow
- VEKSHINA N.L.** cand.med.sci., Researcher, Laboratory of Psychopharmacology of National Research Center on Addictions, Federal Agency on Healthcare and Social Development, Moscow
- TOMILIN V.A.** cand.biol.sci., Senior Researcher, Laboratory of National Research Center on Addictions, Federal Agency on Healthcare and Social Development, Moscow

The data are presented on biochemical and functional characteristics of alpha-2 adrenoreceptors, their role in the formation of physiological and behavioral reactions and their contribution to the development of psychoemotional disorders. Considered are changes in the functional activity of alpha-2 adrenoreceptors at different stages of psychoactive substance dependence and their role in the adaptive processes that develop in the central nervous system during long-term exposure to alcohol and drugs. Recent data prompt a discussion on the possible mechanisms that underlie the duration of changes in the functional activity of alpha-2 adrenoreceptors during alcohol and drug dependence remission, and their contribution to the impairment of the emotional status of alcohol- and drug addicts.