

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОСТРОГО И
ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА.**

МЕХАНИЗМЫ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ЗАВИСИМОСТИ

(обзор литературы)

Долго–Сабуров В.Б., Петров А.Н., Лисицкий Д.С., Беляев В.А.

Федеральное государственное учреждение науки «Институт Токсикологии»

Федерального медико-биологического агентства России

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 1

Тел. (812) 567-91-66

Резюме. В обзоре представлены сведения о механизмах взаимодействия спирта этилового (этанол) с основными тормозными и возбуждающими нейромедиаторными системами головного мозга. Описаны возможные механизмы нейротоксичности при остром и хроническом воздействии этанола на организм животных и человека. Рассмотрено значение дофамина, серотонина (5-гидрокситриптамина), ГАМК и глутамата в механизмах развития толерантности и зависимости.

Ключевые слова: этанол, ГАМК, глутамат, 5-гидрокситриптамиин, дофамин, зависимость, толерантность.

**THE CENTRAL NEUROCHEMICAL EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC
INFLUENCE OF ETHANOL.**

THE MECHANISMS OF TOLERANCE AND DEPENDENCE

(Review)

Dolgo–Saburov V.B., Petrov A.N., Lisitsky D.S., Belyaev V.A.

Federal State Scientific Institution «Institute of Toxicology» Federal Medico-Biological

Agency, St. Petersburg, Russia

Abstract. In the review data about the mechanisms of interaction of ethanol with basic inhibitory and excitatory neuromediator systems are presented. The possible mechanisms of neurotoxicity of ethanol by the acute and chronic treatment of animals and humans are described. Under consideration was the role of dopamine, 5-hydroxytryptamine, GABA and a glutamate in the mechanisms of the ethanol tolerance and dependence.

Key words: ethanol, GABA, glutamate, 5-hydroxytryptamine, dopamine, dependence, tolerance.

Введение. Значительный уровень потребления населением алкоголя в разных странах мира, включая Россию, является причиной высокой смертности от острых отравлений алкогольными напитками, основу которых составляет этиловый спирт (этанол) [1]. Помимо острых интоксикаций этанолом, ежедневное употребление алкогольных напитков на протяжении длительного времени приводит к алкоголизму, сопровождающемуся развитием толерантности, психической и физической зависимости от действия алкоголя. Изменения функционирования центральной нервной системы являются следствием патохимических процессов, индуцированных систематическим приёмом этилового алкоголя. При этом нарушаются когнитивные функции, страдает психоэмоциональная сфера, изменяются социальные взаимоотношения человека, страдающего алкогольной зависимостью, с окружающими [2].

Эффекты этанола как агента, существенным образом влияющего на психоэмоциональную сферу человека и животных, и возможные пути их фармакологической коррекции не могут быть поняты вне рассмотрения взаимодействия этанола с рядом важнейших нейрохимических систем мозга.

Острое воздействие этанола. При остром воздействии этанола, проявляющемся как в возбуждении, так и в торможении функциональной активности центральной нервной системы, необходимо учитывать не только эффекты собственно этанола, но и его

основного метаболита, ацетальдегида. Известно, что ацетальдегид стимулирует освобождение из адренергических окончаний катехоламинов, конденсируясь с одним из них – дофамином, он образует тетрагидроизохинолины, способные вызывать галлюцинации и провоцировать состояние абстиненции. Конденсация ацетальдегида с серотонином (5-гидрокситриптамином) приводит к образованию гармалина, являющегося ингибитором моноаминооксидазы (МАО) и выраженным галлюциногеном [3].

Важным для понимания механизмов нейрхимических эффектов этанола является его взаимодействие с основной тормозной системой мозга – ГАМКергической системой. Считается экспериментально обоснованным, что ряд поведенческих эффектов этанола обусловлен активацией ГАМКергической системы [4, 5], в основе которой, как известно, лежит индукция поступления в нейроны ионов Cl^- , опосредуемого стимуляцией комплекса ГАМК–рецептор/ионный канал. Возможность использования широкого набора модуляторов различных участков этого макромолекулярного комплекса, позволила охарактеризовать участие системы ГАМК в поведенческих эффектах этанола. На различных экспериментальных моделях с использованием селективных модуляторов было обнаружено, в частности, что ГАМК–литик изопропилбициклофосфат в малых дозах блокирует анксиолитическое действие этанола [5]. Селективный агонист ГАМК–бензодиазепинового комплекса, Ro15-4513, также устранял анксиолитический эффект этанола и активацию им в малых дозах исследовательской активности у крыс, но не влиял на двигательное возбуждение [6]. Таким образом, не возникает сомнений в участии ГАМКергической системы в модуляции психофизиологических эффектов этанола, оцениваемых на различных экспериментальных моделях и реализуемых на уровне центральных рецепторов ГАМК [6,7].

Острые эффекты этанола кроме ГАМК могут быть опосредованы глутаматергической возбуждающей нейромедиаторной системой мозга [4, 8, 9]. Следует отметить, что мишенью этанола являются в основном рецепторы NMDA–подтипа,

функционально связанные с кальциевыми каналами [10, 11]. При этом этанол действует как антагонист NMDA–рецепторов, что, несомненно, играет роль в механизмах, лежащих в основе развития острой алкогольной интоксикации. Данные о том, что этанол тормозит активность глутамата (торможение возбуждения), находятся в соответствии с результатами экспериментов о потенциации активности ГАМК [12]. Применение радиолигандного анализа показало наибольшую плотность NMDA–рецепторов прежде всего в гиппокампе, коре больших полушарий, миндалине и стриатуме [11, 13]. NMDA–рецепторы ассоциированы с сенсорной функцией и участвуют в формировании следов памяти за счет длительной постсинаптической потенциации синапсов. Этанол уже в низких концентрациях вызывает уменьшение ионных токов и угнетает стимулируемый NMDA захват кальция, а также блокирует длительную потенциацию, вызванную кальцием. Можно предположить, что торможение активности NMDA–рецепторов этанолом частично объясняет нарушение когнитивных процессов при алкогольной интоксикации [11].

Острое воздействие этанола также существенно влияет на функциональное состояние моноаминергических нейромедиаторных систем, к числу медиаторов которых относят дофамин, серотонин и норадреналин. Полагают, что гетерогенная моноаминергическая система опосредует в основном подкрепляющие свойства этанола [4, 14]. Главным образом это касается дофаминергической медиации как компонента моноаминергической системы. Однако ряд авторов считает, что определенную роль в остром влиянии алкоголя на центральную моноаминергическую систему играет также серотонинергическая нейротрансmissão [15].

Хроническое воздействие этанола. При рассмотрении эффектов хронического воздействия этанола в эксперименте и в быту у человека необходимо иметь в виду два основных итога – развитие толерантности и алкогольной зависимости. Механизмы развития толерантности достаточно многообразны и связаны с обменом нейромедиаторов,

рецепторным аппаратом и системой вторичных мессенджеров. Было показано, что модулирующую роль в развитии толерантности к алкоголю играют серотонин и норадреналин [16]. Интересно отметить, что экспериментальное разрушение у крыс проводящих путей норадреналина и серотонина в мозге делало невозможным развитие толерантности к наркотическому эффекту этанола [17]. В условиях химической деструкции норадренергических путей мозга ежедневное введение активатора аденилатциклазы и стимулятора продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), форсколина, поддерживало состояние толерантности к снотворному воздействию алкоголя. Предполагается, что норадреналин и β -адренорецепторы мозга, стимуляция которых в присутствии этанола вызывает повышение внутриклеточного содержания цАМФ, имеют важное значение для формирования и консолидации толерантности. По-видимому, конкретным механизмом этого явления является активация системы вторичных посредников как важнейшего компонента путей внутриклеточной сигнализации.

Существенный вклад в развитие толерантности вносят определенные типы кальциевых каналов нейрональной мембраны. Так, введение крысам с хронической алкогольной интоксикацией блокатора кальциевых каналов N-типа, нифедипина, задерживало развитие толерантности к этанолу [18]. Добавление цАМФ к культуре нервных клеток индуцировало синтез дигидропиридин-чувствительных кальциевых каналов [19], т.е. каналов того типа, который чувствителен к ингибиторному воздействию нифедипина. Эти данные убедительно свидетельствуют о взаимодействии вторичных посредников и некоторых канальных структур в формировании толерантности к этанолу.

Не менее важную роль в развитии и стабилизации толерантности имеют нейропептиды и, в частности, аргинин-вазопрессин [20, 21], эффекты которого реализуются при активации его центральных рецепторов. Так, антагонисты V_1 -рецепторов значительно уменьшали эффективность аргинин-вазопрессина при

поддержании толерантности, а их агонисты существенно усиливали её. Рецепторы V_2 -подтипа в формировании и поддержании состояния толерантности к алкоголю участия не принимают. Возможно предположить, что селективные лиганды рецепторов аргинин-вазопрессина в перспективе могут найти применение при фармакотерапии алкоголизма.

Особую роль в формировании неврологической картины хронического отравления этанолом играют разнонаправленные нарушения в ГАМК – и глутаматергических системах головного мозга [22, 23].

Система ГАМКергической нейротрансмиссии участвует в формировании толерантности к этанолу. Интересно отметить, что опосредуемый рецепторами ГАМК транспорт ионов хлора в нейроны животных с экспериментально выработанной толерантностью к снотворному эффекту этанола при его остром воздействии не возрастал, как это имеет место у интактных крыс, а снижался или вообще не выявлялся [23, 24].

В то же время хроническая алкогольная интоксикация вызывает компенсаторное увеличение чувствительности отдельных субъединиц NMDA-рецепторов, а также увеличение плотности самих рецепторов в различных областях головного мозга [12]. При хроническом действии этанола отмечается гиперпродукция NMDA-рецепторов в мембранных синапсах и связанное с этим увеличение их чувствительности к глутамату. Увеличение экспрессии NMDA-рецепторов можно объяснить блокирующим действием алкоголя на модуляторный глициновый сайт и последующим компенсаторным увеличением экспрессии рецептора [23, 25]. Как следствие, при острой отмене алкоголя развивается гиперчувствительность глутаматных рецепторов, что в свою очередь приводит к индуцированию глутаматной эксайтотоксичности, которой можно объяснить развитие судорог, делирия и Корсаковского синдрома [12, 26, 27]. Постоянный прием алкоголя потенцирует глутаматергические функции, что приводит к усилению нейротоксического эффекта эндогенных возбуждающих аминокислот и, возможно, запускает процессы, обуславливающие последующую гибель нейронов [28].

Многообразие подтипов NMDA–рецепторов, функция которых чувствительна к фармакологической блокаде отдельных участков рецепторного комплекса, определяет возможность избирательного развития толерантности к тем или иным эффектам этанола [29]. В экспериментах на животных было показано, что эффект угнетения этанолом длительной потенциации, опосредованной субъединицами глутаматного рецептора, обратим при его отмене [30].

В формировании толерантности к алкоголю определенную роль играют изменения свойств нейрональных мембран, что позволило сформулировать представления о «мембранной толерантности» [31]. В развитии этого феномена участвуют механизмы развития устойчивости мембранных липидов к дезорганизирующему воздействию этанола [28]. При этом наиболее значимую роль в нейрональных мембранах в реализации этого эффекта алкоголя играет фосфатидилсерин [32].

Анализируя вклад мембранных фосфолипидов в развитие толерантности к этанолу не следует забывать, что они играют роль своего рода предшественников сигнальных молекул – инозитолтрифосфата и диацилглицерина, выполняющих функцию участников транссинаптической регуляции функционального состояния клеток. Так, было показано, что алкоголь активирует мембраносвязанный фермент фосфолипазу C, который и является триггером образования сигнальных молекул, инициирующих последовательность молекулярных событий, ведущих к возникновению толерантности [33].

В формировании толерантности к алкоголю участвует также и система вторичных посредников, главным образом цАМФ. Если для стимуляции продукции цАМФ в клетках интактного организма при остром воздействии этанола требуются его относительно невысокие дозы, то при развитии толерантности для поддержания необходимого уровня цАМФ поступление этанола должно быть существенно повышено. При отмене поступления в организм этанола опосредуемая рецепторами продукция цАМФ падает, что отражает возникновение, как толерантности, так и алкогольной зависимости. Понижение

образования цАМФ в изолированных лимфоцитах людей с алкоголизмом, для которых характерно наличие аденозиновых рецепторов, обнаружено при стимулирующем воздействии аденозина. Клонированные в течение 4–6 поколений лимфоциты больных алкоголизмом сохраняли отличия от клеток здоровых людей по снижению стимуляции аденозином продукции цАМФ [34, 35].

При анализе особенностей продукции цАМФ в тромбоцитах больных алкоголизмом выявлены изменения функционального сопряжения регуляторных G-белков клеточной мембраны с эффекторами, в том числе с аденилатциклазой. Изменения структурно-функциональных характеристик G-белков играют, как полагают, значительную роль в формировании толерантности организма человека и животных к этанолу. Было обнаружено, что длительное воздействие спирта на культивируемые клетки нейробластомы нарушает синтез α -субъединицы G_s -белка, участвующего в реализации стимулирующего влияния медиаторов на аденилатциклазу и синтез цАМФ [36]. При этом изменяются свойства самой α -субъединицы в мембранах коры больших полушарий мозга. Эти данные свидетельствуют о том, что в основе обнаруженных молекулярно-биологических механизмов развития толерантности на уровне аденилатциклазной системы и иных систем генерации вторичных мессенджеров лежит воздействие этанола на геном.

Анализ нейрохимических механизмов, лежащих в основе формирования зависимости от алкоголя, и идентификация нейрональных систем, обуславливающих её становление как биологического синдрома, является чрезвычайно сложной задачей [37]. Принятым экспериментальным подходом к её решению является модель отмены этанола после его длительного поступления. В частности, имеются данные об изменении свойств ряда белков ЦНС в разных её областях при лишении алиментарного алкоголя [38]. Высказывается предположение, что механизмы, участвующие в обмене специфических белков, связаны с формированием алкогольной зависимости.

Существенное значение в настоящее время придается исследованию функционального состояния ГАМКергической медиаторной системы в формировании алкогольной зависимости [39]. Предполагается, что для формирования зависимости важны изменения опосредуемого ГАМК транспорта в нейроны ионов хлора, нейрехимическим эквивалентом которого является тормозный процесс. Хроническое воздействие алкоголя снижает уровень торможения нервных клеток, индуцируемого ГАМК. Следствием этого может явиться в тяжелых случаях развитие судорог на фоне абстинентного синдрома. В их генезе играет роль повышение функциональной активности глутаматергической системы и модификации рецепторов NMDA–подтипа. Длительное употребление алкоголя приводит к увеличению популяции центральных NMDA рецепторов и, как следствие, к снижению активности ГАМКергической системы, что и формирует нарушение равновесия между возбуждающей (глутаматергической) и тормозной (ГАМКергической) нейромедиаторными системами, лежащее в основе проявлений состояния зависимости.

Формирование алкогольной зависимости обусловлено нарушением целого ряда биохимических и физиологических механизмов, многие из которых следует рассматривать в качестве первичных патогенетических факторов развития алкоголизма [31]. В механизмах развития алкогольной зависимости значительную роль играет образование ацетальдегида из этанола в алкогольдегидрогеназной реакции, который участвует в синтезе эндогенных морфиноподобных соединений [40, 41]. Следует отметить, что опиоидные системы вносят определенный вклад в возникновение алкогольной зависимости. Известно, что этанол, подобно экзогенным опиоидам, влияет на содержание в мозгу эндогенных опиоидных пептидов (эндорфины, энкефалины). Выше уже упоминалась возможность образования в тканях млекопитающих изохинолинов в процессе метаболизма этанола. По–видимому, формирование влечения к алкоголю протекает с участием опиоидных систем, что подчеркивает близость хронического

алкоголизма и опиатной наркомании. В этом отношении необходимо упомянуть о способности эндогенных аналогов морфина (сальсолинол и др.), образующихся с участием ацетальдегида, выполнять функции лигандов опиоидных рецепторов. В результате, происходит своего рода подмена эндогенных факторов вознаграждения продуктами метаболизма этанола, что в его отсутствие вызывает чувство дискомфорта и побуждает к поиску наркотических средств [42].

Заключение. В реализации токсического действия этанола и формировании отдалённых последствий отравления необходимо учитывать его взаимодействие с основными тормозными и возбуждающими нейромедиаторными системами головного мозга. Использование фармакологических препаратов, избирательно влияющих на важнейшие звенья глутаматергической и ГАМКергической медиации, позволит выявить новые пути предупреждения нейротоксических поражений и восстановления нарушенных функций центральной нервной системы (ЦНС) в результате алкогольной интоксикации.

Хроническое употребление этанола вызывает развитие толерантности и алкогольной зависимости. В формировании и поддержании этих эффектов играют роль определенные нейрогормоны (вазопрессин и др.), нейромедиаторные системы (глутамат-, ГАМК- и серотонинергическая), а также трансдуцирующие сигнальные системы вторичных посредников, состояние ионных каналов и структурных компонентов нейрональных мембран, в том числе регуляторных G-белков. В развитии алкогольной зависимости чрезвычайно важное значение имеют подкрепляющие свойства этанола, обусловленные в ряде случаев генетическими факторами.

Углублённое изучение нейрохимических эффектов острого и хронического воздействия этанола будет способствовать расширению представлений о механизмах его повреждающего влияния на функции ЦНС, оптимизации существующих и разработке новых схем лечения отравлений алкоголем и проявлений алкогольной зависимости.

Список литературы:

1. Бонитенко Е.Ю., Нечипоренко С.П. Чрезвычайные ситуации химической природы // Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне. Научно-практическая конференция. – Екатеринбург: Изд. УГМА, 2011. – с. 14 – 16.
2. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. – СПб: «Интермедика», 2002. – с. 34 – 39.
3. Blum K., Trachtenberg M.C. Neurogenic deficits caused by alcoholism // J. Psychoactive Drugs, 1988, Vol. 20, №3, p. 297-313.
4. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб: Издательство Н-Л, 2008, с. 75 – 105.
5. Koob G.F., Mendelson W.B. Picrotoxinin receptor ligand blocks antipunishment effect of alcohol // Alcohol. 1988, Vol. 5, №6, p. 437-443.
6. Lister Interactions of ethanol with benzodiazepine receptor ligands in tests exploration, locomotion and anxiety // Pharmacol. Biochem. Behav. 1989, Vol. 31, №3, p.761-765.
7. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Роль ГАМК-рецепторов в развитии патологических процессов // Экспериментальная и клиническая фармакология 2011, т. 74, Вып. 2, с. 47-52.
8. Лелевич С.В., Дорошенко Е.М. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома // Экспериментальная и клиническая фармакология 2011, т. 74, Вып. 2, с. 29-33.
9. Faingold C., Li Y., Evans M. S. Decreased GABA and increased glutamate receptor-mediated activity on inferior colliculus neurons in vitro are associated with susceptibility to ethanol withdrawal seizures // Brain Res. – 2000. – Vol. 868, № 2. – p. 287-295.
10. Devaud L.L. Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporters in rat brain // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25, № 4. – p. 606-611.

11. Maragos W.F., Penney J.B., Young A.B. Anatomic correlation of NMDA [3H]-TCP-labelled receptors in rat brain // J. Neurosci. – 1988. – Vol. 8, N 2. – p. 493-501.
12. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. – СПб.: Невский Диалект. – 2000. – с. 297.
13. Tsai G.E., Coyle J.T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. // Annu. Rev. Med. Selec. Top. Clin. Sci. – 1998. –Vol. 49. – p. 173-184.
14. Лебедев А.А., Лосева И.В., Шабанов П.Д. Эффекты дофаминергических средств на самостимуляцию латерального гипоталамуса и обмен дофамина в мозге крыс - изолянтов с разрушением вентральной области покрышки // Журн. высшая нервн. деят. 1995, т. 45, Вып. 2, с. 305-401.
15. Murphy J.M., et al. Effects of acute ethanol administration on monoamine and metabolite content in forebrain regions of ethanol-tolerant and nontolerant alcohol-preferring rats // Pharmacol. Biochem. Behav. 1988, Vol.29, p. 169-174.
16. Gordis E., Alberty R.L., Archer L.D., et al. Alcohol and Health // 7th Spec. Rep, USA Congr. Rockville: Govt. Print. Off., 1990, p. 287-289.
17. Le A.D., Kalant H., Khanno J.M. Effect of modification of brain serotonin, norepinephrine and dopamine on ethanol tolerance // Psychopharmacology, 1981, Vol.75, p. 231-235.
18. Wu P.H., Pham T., Naranjo C.A. Nifedipine delays the acquisition of tolerance to ethanol //Eur. J. Pharmacol. 1987. Vol. 139, p. 233-236.
19. Miller R.J. Multiple calcium channels and neuronal function // Science. 1987. Vol. 235, p. 46-52.
20. Gordis E., Alberty R.L., Archer L.D., et al. Alcohol and Health // 7th Spec. Rep, USA Congr. Rockville: Govt. Print. Off., 1990, p. 287-289.
21. Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – с. 637-643.
22. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты. – СПб: ООО

- «Издательство Фолиант», 2004. – с. 27-32.
23. Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления этанолом и его суррогатами. – СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПБ», 2005. – 225 с.
24. Krystal J.H., Staley J., Mason G.F. et al. GABAA receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment // Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. – Vol. 63. – P.957–968.
25. McBain C.J., Mayer M.L. N-methyl-D-aspartate receptor structure and function // Physiol. Rev. – 1994. – Vol. 74. – P. 723-760.
26. Karen E. Stine, Thomas M. Brown. Principles of Toxicology. – USA: Taylor and Francis Group, 2006. – p. 181-217.
27. Michael R. Dobbs. Clinical neurotoxicology. Syndromes, substances, environments. – USA: Philadelphia, 2009. – p. 60-61.
28. Р. Хоффман, Л. Нильсон и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. – М.: Практика, 2010. – с. 824-831.
29. Белозерцева И.В., Беспалов А.Ю. Канальные блокаторы NMDA-рецепторного комплекса толерантность к анальгетическому эффекту морфина у мышей // Эксперим. и клин. фармакол. болеутол. средств. – СПб.: СПбГМУ, 1998. – с. 34-42.
30. Де Витт Ф. Увеличение концентрации возбуждающих аминокислот в период отнятия алкоголя и при повторных отнятиях // Современные проблемы наркологии. Междунар. Научно-прак. конф. – М., 2002. – с. 5.
31. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. // Биология алкоголизма / изд. «Лань», С.-Петербург, 1998, с. 40-67.
32. Hoek J.B., Taraschi T.F. Cellular adaptation to ethanol // Trends Biochem. Sci. 1988. Vol. 13, p. 269-274.
33. Долго-Сабуров В.Б., Шорохов Ю.А. Интегративные функции протеинкиназы С в системе трансмембранной сигнализации // Биохимия животных и человека / Изд. АН

Украины, 1992, т. 16, с. 20-32.

34. Nagy L.E., Diamond I., Gordon A. Cultured lymphocytes from alcoholic subjects have altered AMP signal transduction // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, Vol. 85, p. 6973-6976.
35. Leptin downregulates ethanol-induced secretion of proinflammatory cytokines and growth factor / V. Balasubramanian, G. Murugaiyan , R. Shukla , N. Nalini // Cytokine. – 2007. – № 37. – p. 96-100.
36. Mochly-Rosen D., Chang F.-H., Cheever L. et all. Chronic ethanol causes heterologous desensitization of receptors by reducing alphas messenger RNA //Nature, 1988, Vol. 333, p. 848-850.
37. Koob G.F., Bloom F.F. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence // Science. 1988, Vol. 242, p. 715-723.
38. Coldman M.S., Crabbe J. Use of chromosomally mapped and identified mouth brain proteins for behaviorial genetic analysis of alcoholism // Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1986, Vol. 10, p. 136-144.
39. Stelzer A., Kay A.R., Wong R.K. GABA-receptor function in hippocampal cells is maintained by phosphorylation factors // Science. 1988, Vol. 241, p. 339-341.
40. Головенко Н.Я., Ларионов В.Б., Овчаренко Н.В., Цапенко Ж.Н. Токсикокинетика ацетальдегида в организме белых мышей // Токсикологический вестник, 2008, Вып. 6, с. 15-17.
41. Blum K., Trachtenberg M.C. Alcoholism: Scientific basis of a neuropsychogenic disease// Int. J. Addict. 1988, Vol. 23, p.781-796.
42. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды // Нейрохимия /под ред. И.П. Ашмарина и П.В. Стукалова. М: Ин-т биомед. хим. РАМН, 1996. с. 298-332.