

21. *Podoynikova M.N.* [Complex diagnostics and therapy of chronic generalized periodontitis]. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Abstract of MD thesis]. Moscow, 2007. 43 p. (In Russ.).
22. *Golubev N.A.* [Optimization of pharmacotherapy of bronchial asthma in patients with affective disorders]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Abstract of PhD thesis]. Volgograd, 2011. 36 p. (In Russ.).
23. *Berdnikova L.V.* [Quality of life and anxiety-depressive disorders in patients with bronchial asthma combined with arterial hypertension]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Abstract of PhD thesis]. Nizhny Novgorod, 2012. 27 p. (In Russ.).
25. *Shestakova N.V., Mokshina M.V., Zagoskina N.V., Samoilenko E.V.* [Anti-anxiety drug Tenoten in complex therapy of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease]. *Vestnik semejnoj mediciny* [Bulletin of Family Medicine]. 2013; 4: 34–36. (In Russ.).
26. *Sergeeva S.A.* [Tenoten: novelty in the therapy of anxiety in patients with physical diseases]. *Poliklinika* [Primary Care Unit]. 2006; 2: 88–89. (In Russ.).
27. [Global strategy of therapy and prevention of bronchial asthma (revision in 2011)]. A.S. Belevsky, ed. Russian Respiratory Society, Moscow, 2012. 108 p. (In Russ.).
28. [Vegetative disorders]. A.M. Vein, ed. Medical Information Agency, Moscow, 2003. 752 p. (In Russ.).
29. *Eliseev O.P.* [Tutorial on psychology of the personality]. 2nd ed., corrected and rewritten. Piter, Saint-Petersburg, 2005. 509 p. (In Russ.).

УДК 616.89-008.441.13:615.357
ББК 56.145.11+52.817.10.5

ВЛИЯНИЕ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТА ГАЛОДИФ НА УРОВНИ НЕЙРОАКТИВНЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ – МАРКЕРОВ СТРЕССОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ АДДИКЦИЕЙ

**Шушпанова Т. В.^{*1}, Бохан Н. А.¹,
Мандель А. И.¹, Новожеева Т. П.¹,
Солонский А. В.¹, Семке А. В.¹,
Лебедева В. Ф.¹, Казенных Т. В.¹,
Арбит Г. А.³, Филимонов В. Д.³,
Маркова Е. В.⁴, Удут В. В.²**

¹ НИИ психического здоровья
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины
им. Е. Д. Гольдберга
634028, Томск, пр. Ленина, 3

³ Институт физики высоких технологий
Национального исследовательского
Томского политехнического университета
634050, Томск, пр. Ленина, 2а

⁴ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

Исследовано влияние оригинального антиконвульсанта галодиф на уровни нейроактивных стероидных гормонов – маркеров стрессорной системы в сыворотке крови у пациентов с алкогольной аддикцией. Значение индекса соотношения уровней гормонов кортизол/ДГЭА у больных алкоголизмом при абстинентном состоянии значительно снижается на фоне проведения курсовой терапии галодифом. Повышение уровня ДГЭА на фоне терапии галодифом свидетельствует о стимуляции синтеза ДГЭА, оказывающей антиглюкокортикоидный эффект на фоне повышенного уровня кортизола. ДГЭА и ДГЭА-С обладают сильным антиглюкокортикоидным и нейропротективным действием на мозг и способны защитить нейроны от индуцированной глюкокортикоидами нейротоксичности. Отношение кортизол/ДГЭА имеет особое значение, так как антиглюкокортикоидные эффекты ДГЭА приводят к снижению тревоги и депрессии у людей. Повышение уровня ДГЭА может повысить общую ГАМК-ергическую проводимость и является положительным прогностическим ответом на терапию антиконвульсантом галодиф. **Ключевые слова:** алкоголь, алкоголизм, нейроактивные стероиды, адренокортикотропный гормон, кортизол, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, антиконвульсант.

^{*} Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. Тел.: (3822)72-32-09, e-mail: shush59@mail.ru, redo@mail.tomsknet.ru

Бохан Николай Александрович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, руководитель отд. аддитивных состояний, директор. Тел.: (3822)72-40-15, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Мандель Анна Исаевна, д.м.н., проф., в.н.с. отд. аддитивных состояний. Тел.: (3822)44-47-80, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

THE INFLUENCE OF THE ORIGINAL ANTICONVULSANT GALODIF ON LEVELS OF NEUROACTIVE STEROID HORMONES – MARKERS OF STRESS SYSTEM IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION. Shushpanova T. V.¹, Bokhan N. A.¹, Mandel A. I.¹, Novozheeva T. P.¹, Solonskii A. V.¹, Semke A. V.¹, Lebedeva V. F.¹, Kazennykh T. V.¹, Arbit G. A.³, Filimonov V. D.³, Markova E. V.⁴, Udut V. V.² ¹ Mental Health Research Institute. Aleutskaya 4, 634014, Tomsk, Russian Federation. ² E.D. Goldberg Pharmacology and Regenerative Medicine Research Institute. Lenin Avenue 3, 634028, Tomsk, Russian Federation. ³ Institute of High Technology Physics of National Research Tomsk Polytechnic University. Lenin Avenue 2a, 634050, Tomsk, Russian Federation. ⁴ Basic and Clinical Immunology Research Institute. Yadrintsevskaya Street 14, 630099, Novosibirsk, Russian Federation. The article presents results of the study of influence of the original anticonvulsant galodif on levels of neuroactive steroids – markers of stress system in blood serum of patients with alcohol addiction. Increasing the ratio of the index levels of the hormone cortisol/DHEA in patients with alcoholism during abstinence significantly reduced against the background of course therapy with galodif. Increasing DHEA against the background of therapy with galodif shows stimulation of the synthesis of DHEA, providing anti-glucocorticoid effect against the background of high levels of cortisol. DHEA and DHEA-S have a strong anti-glucocorticoid and neuroprotective effect on the brain and can protect neurons from neurotoxicity induced by glucocorticoids. The ratio of cortisol/DHEA is of particular importance as the anti-glucocorticoid effects of DHEA lead to a decrease in anxiety and depression in humans. Increasing DHEA may increase the overall GABAergic conductivity and is a positive predictor of response to therapy with the anticonvulsant galodif. **Keywords:** alcohol, alcoholism, neuroactive steroids, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S); anticonvulsant.

Введение. Одной из проблем в лечении алкоголизма является необходимость формирования новых подходов к профилактике и лечению этого расстройства, поиск эффективных фармакологических средств коррекции, действующих на молекулярные мишени влияния алкоголя в мозге, способных корригировать последствия алкогольной интоксикации и зависимости и препятствовать их развитию. Согласно МКБ-10, основными критериями алкогольной зависимости являются: сильное или непреодолимое желание употребить алкоголь и физиологическое состояние отмены при прекращении приема или снижении дозы алкоголя – алкогольный абстинентный синдром (ААС).

Алкогольное поведение определяется позитивным и негативным подкреплением, при этом вклад каждого из этих процессов совершенно различен у разных людей и может изменяться в соответствии со стадией развития зависимости и вкладом коморбидных факторов. Существуют две основные причины продолжать потреблять алкоголь: позитивное и негативное подкрепление (рис. 1) [1–6].

Изменение в стрессорных системах мозга, повышение чувствительности к стрессорным воздействиям является важнейшим механиз-

мом в развитии аддикции и формировании рецидивов употребления алкоголя в период абстиненции у пациентов с алкогольной зависимостью. Поведенческие эффекты этанола могут укрепляться через позитивные (вызывающие удовольствие, активирующие) или негативные (снимающие тревогу, редуцирующие стресс) поддерживающие механизмы [1–3; 6, 7].



Рис. 1. Позитивное и негативное подкрепление как причины продолжающегося потребления алкоголя

Одна из теорий развития алкоголизма предполагает сдвиг в общей возбудимости мозга как результат снижения процессов торможения. Нарушение баланса возбуждения и торможения в мозге может лежать в основе высокой степени риска формирования алкоголизма. У пациентов с алкогольной зависимостью отмечают повышенную возбудимость, импульсивность, экстравагантность и другие расстройства, связанные с этими процессами. Нарушение процессов торможения и поведенческих реакций, связанных с повышенной чувствительностью к стрессу у больного алкоголизмом, может провоцировать патологическое влечение – «тягу» к алкоголю и управлять ею.

Алкоголь обладает выраженными анксиолитическими свойствами, в связи с этой способностью его употребление является формой самолечения при возникновении тревоги и развитии тревожного состояния [7–10]. Существует «эпилептогенная концепция» возникновения немотивированного пароксизмально-компульсивного влечения к алкоголю. ГАМК-стимулирующее действие препаратов, усиливающее процессы торможения в мозге, эффективно для купирования симптомов тревожности и депрессии, снижения раздражительности и агрессивности, редукции симптомов абстинентного синдрома и патологического влечения к алкоголю [1, 3, 11].

Вопросы эффективности профилактики и лечения алкоголизма тесно связаны с изучением изменений нейрохимии и нейрофармакологии мозга, лежащих в основе механизмов формирования предпочтения к алкоголю, развития толерантности и синдрома отмены. Злоупотребление алкоголем вызывает нейроадаптивные изменения бензодиазепиновых рецепторов (БДР), модулирующих ГАМК_A-рецепторы и поддерживающих алкогольную аддикцию [9, 10, 12, 13].

Ранее в наших работах было показано, что введение мета-хлор-бензгидрилмочевины (га-

лодифа) крысам при экспериментальном алкоголизме повышает аффинность БДР в коре головного мозга, что приводит к повышению нейромедиации ГАМК в мозге этих животных и вызывает снижение потребления алкоголя [8, 14]. В большей степени галодиф оказывал эффект на БДР «периферического типа» – митохондриальные рецепторы, лимитирующие перенос холестерина и синтез нейроактивных стероидных гормонов в митохондриях, модулирующих функцию ГАМК_AР, преимущественно локализованных в глиальных клетках в мозге.

Нарушенный гомеостаз нейроактивных стероидов (НС) может быть фактором риска для развития психических заболеваний и, наоборот, психофармакологические препараты, модулирующие активность НС, могут вызывать клинические эффекты посредством их влияния на равновесие НС. Изучение эффектов лекарственных препаратов, обладающих модуляторным действием на метаболизм мозга, включая нейростероидогенез, может дать новое понимание основных закономерностей формирования алкогольной мотивации и зависимости, разработать новые подходы к лечению этого заболевания.

В работе исследовались уровни «нейроактивных» стероидных гормонов: кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатированной формы – дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови у больных алкоголизмом мужчин и у здоровых добровольцев до лечения и на фоне терапии галодифом, показавшим положительную динамику в выраженности патологического влечения к этанолу.

Материал и методы. В исследование было включено 68 больных алкоголизмом мужчин в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст составил 38,3±8,9 года), проживающих в Томске. Группу сравнения составили 23 здоровых добровольца, стандартизированных к основной группе по возрасту (36,50±9,51 года), не предъявлявших на момент исследования никаких жалоб и признанных здоровыми по стандартному набору клинико-лабораторных тестов.

Больные находились на лечении в отделении аддиктивных состояний НИИ психического здоровья с диагнозами в соответствии с рубриками МКБ-10: «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, синдром зависимости» (F10.232) и «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя, состояние отмены» (F10.302). Тип течения алкоголизма у обследуемых больных носил среднепрогредиентный характер. Больные с иными психическими и эндокринными расстройствами, а также употребляющие препараты, которые могли изменить уровни стероидных гормонов, в исследова-

ние не включались. У всех обследованных больных отсутствовали диагностированные заболевания печени. Больные, имеющие в анамнезе сведения о коморбидной соматоневрологической патологии, характеризовались выраженным компульсивным (пароксизмальным) влечением к алкоголю, аффективной психопатологической симптоматикой с дистимическими и дисфорическими проявлениями. Исследование влияния терапии с использованием антиконвульсанта галодиф на уровне НС проводили на фоне назначения галодифа в рекомендуемой дозе 300 мг/сут (по 100 мг 3 раза в день) в течение курса терапии длительностью 21 день.

Для определения концентрации нейроактивных стероидных гормонов кровь для исследования забирали у обследуемых лиц (пациентов и здоровых добровольцев) утром натощак. Пациенты были проинформированы о проведении запланированных исследований и дали согласие. Собранные образцы сыворотки крови замораживали и хранили до анализа при температуре -70⁰С в морозильной камере. Для определения уровней АКТГ, кортизола, ДГЭА, ДГЭА-С были использованы соответствующие наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) фирмы Bio-Rad (Германия) с использованием многофункционального анализатора «Victor» (Priborg Oy, Финляндия) в качестве ИФА-анализатора. Принцип метода универсален. Уровни гормонов во всех исследуемых группах были измерены одновременно. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного программного обеспечения «Statistika 8.0» для «Windows». Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом НИИ психического здоровья.

Результаты и обсуждение. Исследование уровней кортизола и АКТГ выявило их повышенные значения у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев (рис. 2). Повышенное содержание кортизола характерно для состояний дистресса и депрессивных расстройств в структуре абстинентных состояний, связанных с дефицитом ГАМК. При аффективных расстройствах и при алкоголизме происходит нарушение механизма отрицательной обратной связи, по которому выделяющийся из надпочечников кортизол тормозит продукцию КРФ, в результате чего содержание КРФ, АКТГ и кортизола аномально увеличивается. Повышение базового уровня кортизола может быть из-за аномалий функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси у больных алкоголизмом; эти нарушения, возможно, связаны с нарушениями в нейромедиаторных системах (дофаминергической, глутаматергической, ГАМК) и модуляторной бензодиазепиновой рецепторной системе, участвующих в регуляции ГГН-оси.

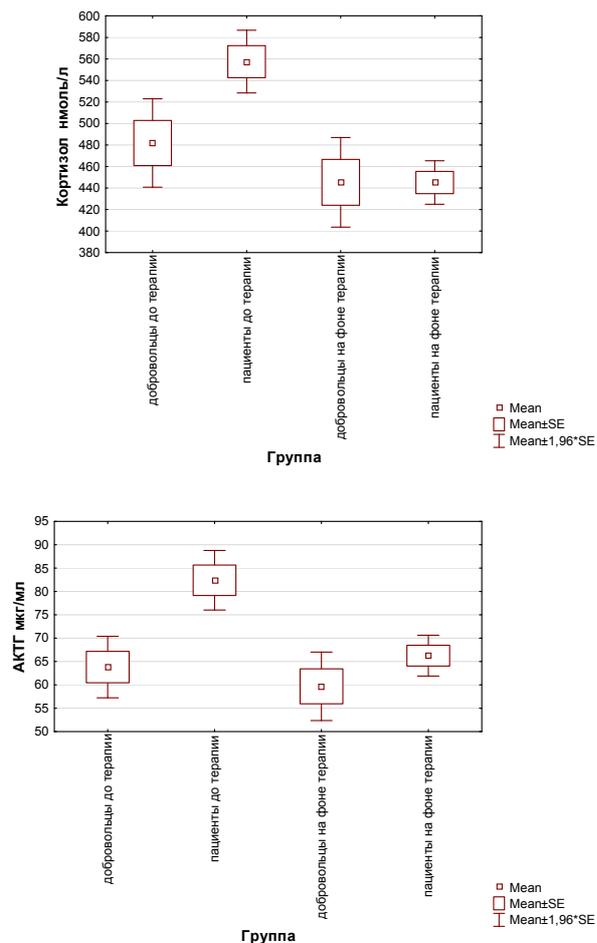


Рис. 2. Статистический анализ уровней кортизола и адреноркортикостерона в сыворотке крови у больных алкоголизмом и добровольцев до и после терапии галодифом

Роль кортизола может быть обусловлена опосредованным действием его метаболитов на ГАМК_A-рецепторы. Метаболиты кортизола имеют антагонистическое действие на ГАМК_A-рецепторы. ГАМК-ергические интернейроны являются основным компонентом кортико-лимбической системы, обеспечивая регуляцию ингибиторной и возбуждающей модуляции в корковых и гиппокампальных цепях, и вносят вклад в регуляцию колебательных ритмов, обработку дискриминационной информации и сенсорной информации в кортико-лимбической системе [15, 16].

Стрессовые реакции внутри дисфункциональной системы могут привести к дисбалансу стероидных гормонов. Это, в свою очередь, может вызвать чрезмерное воздействие глюкокортикоидов к соответствующим нейроадаптивным изменениям в разных областях головного мозга. Алкоголь и гормоны стресса вызывают нейроадаптивные изменения в мозге, которые могут способствовать функционально измененному состоянию нейроэндокринной системы и повышенной склонности к возникновению рецидивов, что, в конечном счете, может привести к развитию зависимости.

Выявленное нами значительное снижение уровней ДГЭА и ДГЭА-С (рис. 3) у больных алкоголизмом, скорее всего, является результатом хронического воздействия алкоголя и абстинентного состояния у этих больных.

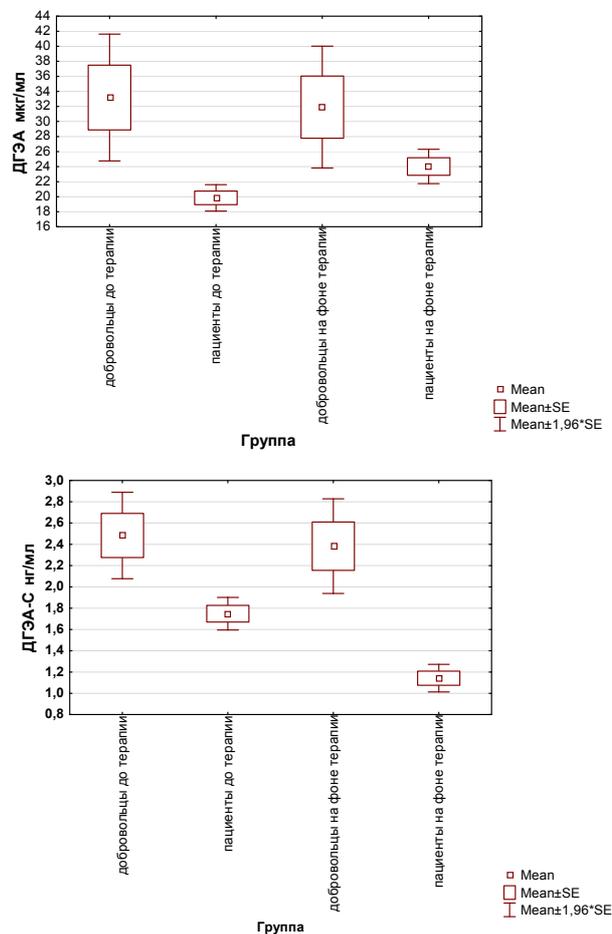


Рис. 3. Статистический анализ уровней ДГЭА и ДГЭА-С в сыворотке крови у больных алкоголизмом и добровольцев до и после терапии галодифом

ДГЭА обладает большой чувствительностью к повышению уровня АКТГ по сравнению с кортизолом. ДГЭА имеет выраженные психотропные эффекты – улучшение памяти, антидепрессивное, анксиолитическое и антиагрессивное действие.

Уменьшение уровня ДГЭА-С у больных алкоголизмом на фоне проводимой терапии галодифом свидетельствует о снижении пула ДГЭА-С в связи с переходом его в более активную несulfатированную форму, имеющую большие показатели липофильности и проницаемости через гематоэнцефалический барьер. ДГЭА и ДГЭА-С обладают сильным антиглюкокортикоидным и нейропротективным воздействием на мозг и способны защитить нейроны от индуцированной глюкокортикоидами нейротоксичности.

Отношение кортизол/ДГЭА имеет особое значение, так как антиглюкокортикоидные эффекты ДГЭА приводят к снижению тревоги и депрессии у людей. Повышение уровня ДГЭА – модулятора ГАМК_A-рецептора – может повысить общую ГАМК-ергическую проводимость. Снижение повышенного уровня кортизола и соотношения кортизол/ДГЭА, повышение уровня ДГЭА обуславливают положительный прогностический ответ на терапию галодифом.

Повышение значений индекса соотношения кортизол/ДГЭА (табл. 1) у больных алкоголизмом при абстинентном состоянии значительно снижается на фоне проведения курсовой терапии галодифом; но не достигает значения индекса в контрольной группе у здоровых добровольцев. Увеличение уровня ДГЭА на фоне терапии галодифом свидетельствует о стимуляции синтеза ДГЭА и оказывает антиглюкокортикоидный эффект на фоне повышенного уровня кортизола.

Таблица 1

Соотношение уровней кортизол/ДГЭА в сыворотке крови у больных алкоголизмом и здоровых добровольцев до и после проведения терапии галодифом

Группа	Кортизол/ДГЭА
Добровольцы до терапии	14,52
Добровольцы на фоне терапии	13,95
Пациенты до терапии	28,07
Пациенты на фоне терапии	18,53

Современные данные исследований в области нейрофармакологии подчеркивают значение НС в регуляции ингибиторной нейротрансмиссии в мозге. Значительная роль отводится нейростероидам в осуществлении новых подходов в терапии трудноизлечимых больных с неврологическими и психическими расстройствами, включая депрессию, шизофрению, алкоголизм, рассеянный склероз и другие нейродегенеративные расстройства. Это может быть связано как с их способностью регулировать ингибиторную нейротрансмиссию в мозге, так и с функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси, формирования миелина, процессов воспаления и др.

НС являются эндогенными нейромодуляторами, которые могут синтезироваться *de novo* в мозге, так же как и в надпочечниках и гонадах [7, 15]. Известны ингибиторные НС с потенцирующим позитивным ГАМК_A-модуляторным эффектом и возбуждающие НС со слабым ГАМК_A-рецепторным антагонистическим действием. Среди этих соединений известны метаболиты прогестерона, деоксикортикостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и тестостерона, усиливающие ГАМК-ергическую нейротрансмиссию и вызывающие анксиолитическое, противосудорожное и седативное действие [15–17].

Согласно нейробиологическим исследованиям, стресс и награда рассматриваются как два основных механизма, участвующих в модуляции гомеостаза в организме, перекрываются в цепи кортико-лимбической системы, которые могут быть нарушены из-за хронического стресса и злоупотребления психоактивными веществами, включая алкоголь. Стресс модулируется, в первую очередь, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, конечным продуктом которой является кортизол [18]. Стрессорная система мозга позволяет быстро реагировать на изменения гомеостаза и окружающей среды, но физиологический механизм, который позволяет формировать быстрый и устойчивый ответ на любое воздействие или изменение внутренней среды организма, становится двигателем в развитии патологии, если не достаточно времени и не доступны ресурсы для прекращения действия данного ответа.

Заключение. Нарушенный гомеостаз нейроактивных стероидов может быть фактором риска для развития психических заболеваний и нейроактивных стероидов алкоголизма. Психофармакологические препараты, модулирующие активность нейростероидов, могут оказывать клинические эффекты посредством их влияния на равновесие НС. Способность НС снижать активацию ГГН-оси может играть существенную роль в возвращении к нормальному гомеостазу. Этот физиологический эффект является критичным для психического здоровья человека при нарушении его регуляции, связанным с различными психическими расстройствами, включая депрессию, посттравматический стресс, дисфорическое состояние у женщин, связанное с овуляторным циклом, а также алкогольную аддикцию и алкогольный абстинентный синдром.

Система «КРФ – АКТГ – кортизол», обладающая высокой чувствительностью к острому и хроническому воздействию алкоголя, является важной нейромедиаторной системой стресса и тревоги, влияет на баланс нейроактивных стероидов, оказывая выраженное анксиолитическое и анксиогенное действие, имеющая влияние на ГАМК_A-рецепторную систему мозга, регулирующую, в свою очередь, нейростероидами, представляет важную мишень для поиска новых психофармакологических средств «точечного действия», имеющих антиалкогольную направленность. Лечение с использованием препаратов, модулирующих концентрации этих соединений, может способствовать процессам нейрогенеза, повышать нейрональную выживаемость, процессы миелинизации, улучшать память, снижать нейротоксичность, что особенно важно при токсическом воздействии, связанном со злоупотреблением алкоголя.

Галодиф влияет на уровень нейроактивных стероидов у больных алкоголизмом, оказывающих модулирующее действие на БДР и ГАМК_A-рецепторный комплекс, что в результате снижает компульсивное влечение к алкоголю. НС являются мишенями для галодифа в терапии компульсивного влечения к алкоголю и алкогольной зависимости, причем это может быть связано с его действием на эмоциогенные зоны мозга – лимбические структуры, что особенно важно, поскольку именно в них локализуется очаг эпилептиформной активности, которая является основой патологического влечения к алкоголю у больных с алкогольной аддикцией.

Л и т е р а т у р а

1. Бохан Н. А. Клинико-патодинамические закономерности и терапия алкоголизма с коморбидным экзогенно-органическим поражением головного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1996. – 46 с.
2. Бохан Н. А. Клиническая гетерогенность алкоголизма и коморбидность: парадигма мультиаксиальной сопряженности проблем // Наркология. – 2002. – № 2. – С. 31–37.
3. Бохан Н. А., Семке В. Я. Коморбидность в наркологии. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2009. – 510 с.
4. Шабанов П. Д., Лебедев А. А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 68–76.
5. Guerri C., Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence // Alcohol. – 2010. – Vol. 44. – P. 15–26.
6. Heilig M., Thorsell A., Sommer W. H. et al. Translating the neuroscience of alcoholism into clinical treatments: from blocking the buzz to curing the blues // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – Vol. 35. – P. 334–344.
7. Lu Y. L., Richardson H. N. Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: a proposed pathway to the dark side of addiction // Neuroscience. – 2014. – Vol. 277. – P. 139–151.
8. Шушпанова Т. В., Семке В. Я., Солонский А. В., Бохан Н. А., Удут В. В. Бензодиазепиновая рецепторная система мозга человека и крысы в развитии алкогольной аддикции // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 5. – С. 50–54.
9. Hulin M. W., Amato R. J., Winsauer P. J. GABAA receptor modulation during adolescence alters adult ethanol intake and preference in rats // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2012. – Vol. 36 (2). – P. 223–233.
10. Lovinger D. M., Roberto M. Synaptic effects induced by alcohol // Curr. Top. Behav. Neurosci. – 2013. – Vol. 13. – P. 31–86.
11. Шушпанова Т. В., Семке В. Я., Бохан Н. А., Новожеева Т. П., Солонский А. В., Лебедева В. Ф., Худoley В. Н. Реабилитация больных алкоголизмом с использованием галодифа // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5. – С. 100–104.
12. Shushpanova T. V., Solonskii A. V. Synaptogenesis and the formation of benzodiazepine receptors in the human brain in conditions of prenatal alcoholization // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 423–430.
13. Shushpanova T. V. Influence of maternal alcoholism on the brain benzodiazepine receptor development in human's embryo and fetus during ontogenesis // Journal of Alcoholism & Drug Dependence. – 2014. – Vol. 2. – P. 176. doi: 10.4172/2329-6488.1000176.
14. Шушпанова Т. В., Солонский А. В., Новожеева Т. П., Удут В. В. Влияние антиконвульсанта мета-хлорбензгидрилмочевины (м-хБГМ) на бензодиазепиновую рецепторную систему мозга крыс при экспериментальном алкоголизме // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 779–786.
15. Vendruscolo L. F., Estey D., Goodell V. et al. Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals // J. Clin. Invest. – 2015. – Vol. 125 (8). – P. 3193–3197.
16. Funk C. K., O'Dell L. E., Crawford E. F., Koob G. F. Corticotropin-releasing factor within the central nucleus of the amygdala mediates enhanced ethanol self-administration in withdrawn, ethanol-dependent rats // Journal of Neuroscience. – 2006. – Vol. 26. – P. 11324–11332.
17. Shushpanova T. V., Semke V. Ya., Bokhan N. A. Clinical-biological peculiarities and efficacy of therapy in alcoholic patients of different ethnic groups in Siberia // World Cultural Psychiatry Research Review. – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 93–99.
18. Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Лобачева О. А., Неvidимова Т. И., Стоянова И. Я. Система иммунитета и психологическая защита в механизмах психоэмоционального стресса. – Ижевск: Изд-во «Книгоград», 2014. – 124 с.

Транслитерация русских источников

1. Bokhan N.A. [Clinical-pathodynamic patterns and therapy of alcoholism with comorbid exogenous-organic brain impairment]. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [Abstract of MD thesis]. Tomsk, 1996. 46 p. (In Russ.).
2. Bokhan N.A. [Clinical heterogeneity of alcoholism and comorbidity: paradigm of multiaxial association of problems]. Narkologija [Narcology]. 2002; 2: 31–37. (In Russ.).
3. Bokhan N.A., Semke V.Ya. [Co-morbidity in addiction psychiatry]. Publishing House of Tomsk University, Tomsk, 2009. 510 p. (In Russ.).
4. Shabanov P.D., Lebedev A.A. [Neurochemical mechanisms of the nucleus accumbens realizing the reinforcing effects of self-stimulation of the lateral hypothalamus]. Medicinskij Akademicheskij zhurnal [Medical Academic Journal]. 2012; 12, 2: 68–76. (In Russ.).
8. Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Solonsky A.V., Bokhan N.A., Udut V.V. [Brain benzodiazepine receptors in humans and rats with alcohol addiction]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2014; 5: 50–54. (In Russ.).
11. Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Bokhan N.A., Novozheeva T.P., Solonsky A.V., Lebedeva V.F., Khudoley V.N. [Rehabilitation of alcoholic patients with use of Galodif]. Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii [Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry]. 2009; 5: 100–104. (In Russ.).
14. Shushpanova T.V., Solonsky A.V., Novozheeva T.P., Udut V.V. [Influence of anticonvulsant meta-chlorbenzhydylurea (m-cBHU) on the benzodiazepine receptor system of rat brain in alcoholism in vitro]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2013; 156, 12: 779–786. (In Russ.).
18. Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Nevidimova T.I., Stoyanova I.Ya. [System of the immunity and psychological defense in mechanisms of psychoemotional stress]. Publishing House KnigoGrad, Izhevsk, 2014. 124 p. (In Russ.).