

УДК: 616-092

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОЛИЧЕСТВА мРНК РЕЦЕПТОРА КОРТИКОЛИБЕРИНА ВТОРОГО ТИПА В ГИППОКАМПЕ У ХРОНИЧЕСКИ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ АБСТИНЕНЦИИ

М. И. Айрапетов^а, С. О. Ереско^б

*а — Институт экспериментальной медицины,
г. Санкт-Петербург*

*б — Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург*

Хроническая алкогольная интоксикация характеризуется снижением контроля над количеством выпиваемого алкоголя, а также ростом толерантности к нему. Известно, что в механизмах развития вовлечены рецепторы кортиколиберина второго типа (CRF-R2). Показано, что CRF-R2 локализируются в гиппокампе. В ходе исследования мы оценили характер изменений количества мРНК CRF-R2 в гиппокампе при абстинентном синдроме и получили данные, что количество мРНК рецепторов кортиколиберина второго типа в гиппокампе хронически алкоголизированных крыс в условиях отмены алкоголя на первые и седьмые сутки имеет тенденцию к увеличению. Полученные результаты свидетельствуют о дисрегуляции обмена нейромедиаторов в области гиппокампа, что позволяет предположить о возникновении когнитивных дисфункций в организме, влекущих за собой снижение контроля над количеством употреблённого алкоголя.

Ключевые слова: рецепторы кортиколиберина, мРНК, алкоголизм, гиппокамп

Введение

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) представляет собой заболевание, которое характеризуется пристрастием к алкоголю, что выражается снижением контроля над количеством выпиваемого алкоголя, а также ростом толерантности к нему. В конечном итоге это приводит к развитию психической и физической зависимости от алкоголя у пациентов [9].

Согласно ряду исследований, при систематическом употреблении алкоголя в гиппокампе изменяется активность ряда генов [1, 6, 21]. Обнаружено, что в механизмах развития ХАИ могут принимать участие рецепторы кортиколиберина второго типа (CRF-R2) [8, 10, 12]. Известно, что CRF-R2 локализованы в гиппокампе [28]. Вместе с тем, в доступной нам литературе не было найдено работ, посвященных изучению динамики изменений уровня количества мРНК CRF-R2 в гиппокампе на фоне отмены алкоголя (абстинентный период) у хронически алкоголизированных животных. Таким образом, учитывая выше изложенное, представляет интерес оценить характер изменений количества мРНК CRF-R2 в гиппокампе при абстинентном синдроме в эксперименте.

Актуальность

Одним из актуальных направлений в изучении патологического влечения к алкоголю является выявление биологических факторов, которые оказывают влияние на уровень

алкогольной мотивации. До сих пор биохимические и молекулярно-генетические механизмы, влияющие на степень влечения к алкоголю, остаются недостаточно изученными [2, 5, 7]. Предлагаются гипотезы, объясняющие врожденную склонность к потреблению алкоголя особенностями организации гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса [20, 65, 67]. Возникновение когнитивных расстройств, вызванных употреблением алкоголя, сопровождается патологическим функционированием структур головного мозга, связанных с процессом вознаграждения и стресс-систем организма, которые способствуют эскалации употребления алкоголя и тяги к нему [5, 10, 11].

Известно, что система кортиколиберина вовлечена в переход от периодического употребления алкоголя к развитию алкогольной зависимости [5, 10, 11]. В условиях хронической алкогольной интоксикации наблюдается дисрегуляция в количестве мРНК рецепторов кортиколиберина первого типа (CRF-R1). Однако о количестве мРНК CRF-R2 в структурах мозга крыс в литературе имеются весьма противоречивые сведения [8, 10, 11]. Фармакологические манипуляции, направленные на рецепторы кортиколиберина, могут быть перспективными инструментами для снижения патологического влечения к алкоголю, и связанной с ним тревогой, агрессией и поведенческой сенсibilизацией, а также для восстановления когнитивных дисфункций [10, 11].

Цели и задачи исследования

Цель работы — оценить количество мРНК рецепторов кортиколиберина второго типа (CRF-R2) в гиппокампе у хронически алкоголизованных крыс в период абстиненции.

Задачи исследования: определить количество мРНК CRF-R2 в гиппокампе при хронической интоксикации алкоголем (через 6 мес. алкоголизации); определить количество мРНК CRF-R2 в гиппокампе крыс у хронически алкоголизованных крыс в период отмены алкоголя на 1-ые и 7-ые сутки.

Методы исследования

В работе были использованы 56 самцов половозрелых взрослых крыс линии Вистар в возрасте 3-4 месяца массой тела 200–250 грамм, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Санкт-Петербург, Ленинградская область, Россия).

В экспериментах с хронической алкоголизацией 42 крысы подвергли полунасильственной алкоголизации 15%-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 6-ти месяцев при свободном доступе к брикетированному сухому корму. Контрольная группа состояла из 14 крыс и в качестве источника жидкости получала воду. Через 6 месяцев в группе алкоголизации 14 крыс декапитировали, 28 животных были вновь переведены на водный режим (условия абстиненции). В дальнейшем по 14 крыс декапитировали на первые и седьмые сутки абстиненции. Мозг выделяли на холоду. Образцы необходимой структуры мозга немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения ПЦР-анализа.

Для биохимических тестов в данном исследовании использовали гиппокамп мозга крыс. Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol («Ambion», США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Мультиплексную ПЦР с детекцией в режиме реального времени проводили с помощью прибора «Mx3005P» («Stratagene», США) в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкл кДНК, 15 мкл. Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix и 2 пкМ каждого праймера (табл.1).

Таблица 1

Структура праймеров для оценки уровня экспрессии гена рецептора кортиколиберина второго типа (CRF-R2)

Ген	Название праймера	Нуклеотидная последовательность
CRF-R2	прямой	5'-CACATGGGCACTGAAGAGCA-3'
	обратный	5'-TGAGGGCTCCAACAGACACA-3'

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.4; SPSS Sigma Stat 3,0 и Minitab 14. В качестве непараметрического критерия для сравнения групп использовали критерий Краскела – Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гиппокамп — структура головного мозга, расположенная во внутренней части височной области мозга (рис. 1). Гиппокамп по форме напоминает морского конька и функционально отвечает за формирование памяти, являясь важным отделом мозга, вовлечённым в хранения долгосрочной информации. Он входит в состав лимбической системы, связан с регуляцией эмоционального состояния организма и отвечает за ориентацию в пространстве. У человека два гиппокампа, расположенных по одному на каждой стороне мозга, связанных между собой нервными волокнами. В состав гиппокампа включают энторинальную кору, которая расположена в парагиппокампальной извилине. Энторинальная кора является связующим элементом между гиппокампом и корой головного мозга [21].

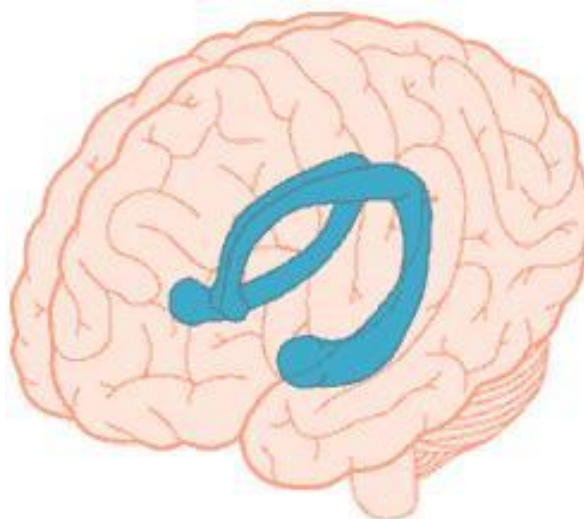


Рис.1. — Гиппокамп

Через гиппокамп проходят нейромедиаторные пути серотонина, дофамина и норадреналина, обладающие модулирующим действием. Входы от септальной зоны имеют важнейшее значение в контроле физиологического состояния гиппокампа. На некотором расстоянии от выхода в энторинальную кору располагаются выходы, направленные в различные корковые области, в том числе в префронтальную кору [21].

Известно, что употребление алкоголя ухудшает функции гиппокампа, включая память и синаптическую пластичность вследствие повреждения митохондрий [27]. ХАИ приводит к

отрицательным последствиям для гиппокампа: снижается уровень белого вещества [14], число глиальных клеток, включая олигодендроциты, а также подавляется нейрогенез [3, 4, 22, 26]. В условиях ХАИ, пути, связанные с воспалением, гипоксией и стрессом организма активируются, а пути, которые принимают роль в нейрогенезе и миелинизации нейронов, напротив, подавляются [21]. Показано, что комбинаторный эффект стресса и алкоголя оказывает вредное воздействие на гиппокамп, посредством запуска каскада реакций окислительного стресса [23]. Результаты исследований показывают, что у крыс, подвергнутых алкоголизации этанолом были получены изменения в памяти, сопровождающиеся ухудшением синаптической пластичности [27].

Выявлено, что существуют гены, играющие роль в развитии ХАИ, активность которых изменяется в гиппокампе при систематическом употреблении алкоголя. Так, существует более 600 генов, активность которых различается между алкоголиками и группой контроля. К таким генам относятся: FKBP5, UGT8, переносчик мочевины (SLC14A1), транспортер цинка (SLC39A10), рецептор интерлейкина-1 первого типа (IL1R1), TXNIP, гены глюкокортикоидных рецепторов, гены рецепторов грелина, кортиколиберина (CRF-R1, CRF-R2) [1, 21].

Наряду с этим, имеются данные об участии CRF-R2 в механизмах развития ХАИ. Известно, что CRF-R2 имеют локализацию в гиппокампе [28], однако изменение их активности в условиях отмены алкоголя на фоне хронической алкоголизации не изучалось. CRF-R2 имеет три варианта сплайсинга: CRF-R2 α , CRF-R2 β , CRF-R2 γ . CRF-R2 γ был обнаружен только у людей, а CRF-R2 α и CRF-R2 β были обнаружены у грызунов. У грызунов CRF-R2 β присутствует в периферических тканях, тогда как CRF-R2 α локализуется главным образом в головном мозге. В отличие от грызунов, у человека CRF-R2 α встречается в мозге и в периферических тканях, тогда как CRF-R2 β и CRF-R2 γ встречаются только в головном мозге [15]. Основные сайты экспрессии CRF-R2 включают в себя обонятельную луковицу, ядра боковой перегородки (BNST), ядра гипоталамуса, ядра амигдалы, вентральный гиппокамп, ряд других базальных ядер [28]. CRF-R2 идентифицирован в гипофизе крыс. Предполагается, что глюкокортикоиды участвуют в модулировании количества мРНК CRF-R2 в гипофизе в условиях стресса [18]. В условиях стресса количество мРНК CRF-R2 увеличивается, что проявляется тревожным состоянием и агрессией у мышей. Использование антагонистов CRF-R2 снижает тревожное расстройство у крыс [19]. Хроническое воздействие стресса или алкоголя может стимулировать процессы нейроадаптации, которые изменяют когнитивные функции, способствуя уменьшению когнитивного контроля над употреблением алкоголя [25]. Исследования показывают, что нейротоксичность в области гиппокампа также ведет к когнитивным дисфункциям [24].

В ходе проведенного нами исследования были получены результаты, представленные на рисунке 2.

Перевод хронически алкоголизированных крыс на водный режим имеет тенденцию к увеличению количества мРНК CRF-R2 на первый и седьмой день абстинентного периода по отношению к группе алкоголиков ($p \leq 0.05$), что свидетельствует об активации стресс-системы в организме крыс в период абстиненции. Активация стресс-системы приводит к дисфункциям обмена нейромедиаторов в области гиппокампа, что влечет за собой тревожное состояние, агрессивность и когнитивные нарушения [17,19], способствуя уменьшению когнитивного контроля над употреблением алкоголя. Полученные результаты свидетельствуют о сложности механизмов развития ответных реакций в период абстиненции в условиях хронической алкогольной интоксикации.

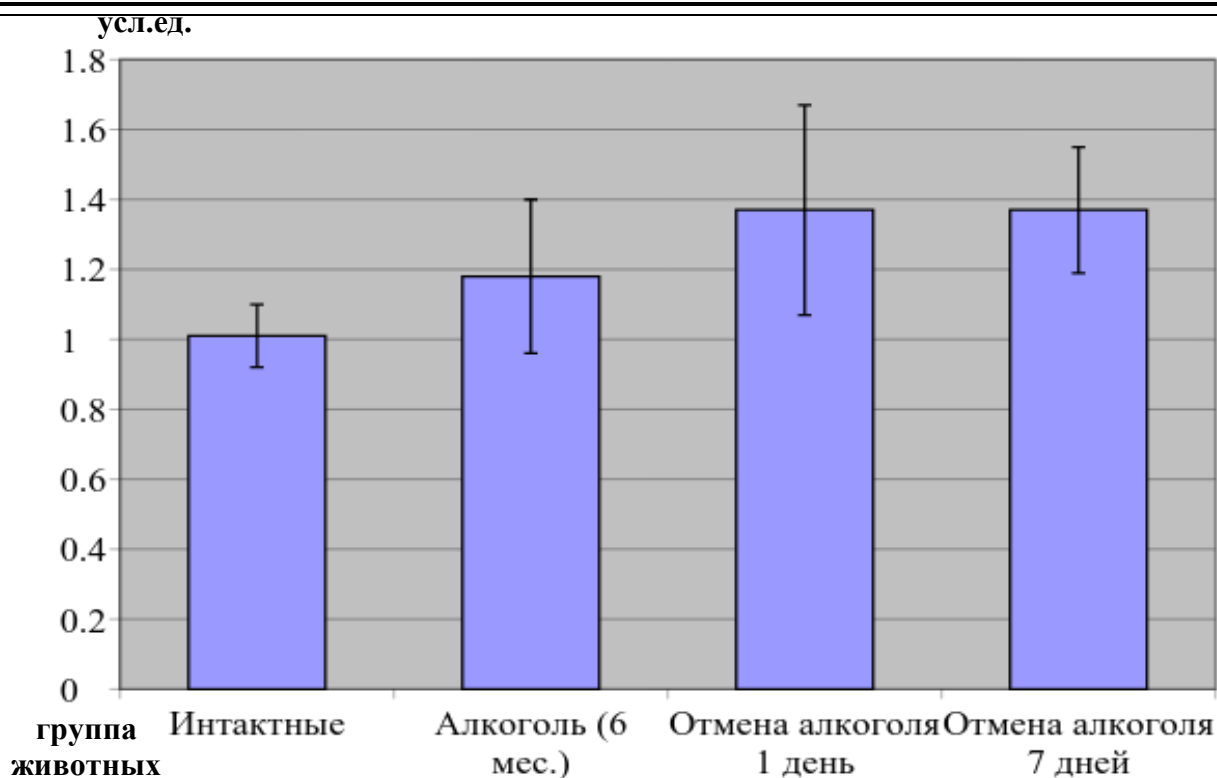


Рис. 2. — Динамика изменений количества мРНК рецептора кортиколиберина второго типа в гиппокампе крыс (усл.ед.).
(* $p \leq 0.05$ по отношению к группе алкоголизации в течение 6мес.)

Выводы

Хроническая алкогольная интоксикация имеет тенденцию к увеличению количества мРНК рецепторов кортиколиберина второго типа в гиппокампе хронически алкоголизованных крыс в условиях отмены алкоголя на первые и седьмые сутки, что свидетельствует об активации стресс-системы в организме крыс. Активация стресс-системы приводит к дисфункциям обмена нейромедиаторов в области гиппокампа, что влечет за собой тревожное состояние, агрессивность и когнитивные нарушения. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что на фоне возникновения когнитивных дисфункций в организме снижается контроль над количеством употребленного алкоголя, что приводит к увеличению частоты и дозы употребляемого алкоголя.

Литература

1. Айрапетов, М. И. Влияние хронической алкоголизации и отмены этанола на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге крыс. / М.И. Айрапетов, Э.А. Сексте, П.П. Хохлов и др. // Наркология. — 2013. — №9 (141). — С.61-65.
- 2а. Анохина И. П. Алкоголизм и эпигенетика / И. П. Анохина // Вопросы наркологии. — 2008. — №3. — С. 23-32.
- 2б. Анохина И. П. Руководство по наркологии / И. П. Анохина. — Москва: Медпрактика, 2002. — С. 33-42.
3. Богомолов Д. В. Танатологическая оценка морфологических изменений головного мозга при алкогольной болезни / Д. В. Богомолов, А. Л. Павлов, Г. Г. Семенов, В. В. Яковлев // Наркология. — 2006. — № 11. — С. 45-47.

4. Богомолова И. Н. Поражение печени при хронической наркотической интоксикации / И. Н. Богомолова, Д. В. Богомолов, Ю. Н. Пиголкин // Актуальные аспекты судебно-медицинской экспертизы. — Ижевск: экспертиза, 2000. — Вып.6. — С. 85-88.
5. Буров Ю. В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю. В. Буров, Н. Н. Ведерникова, Н. А. Алиев — Москва: Медицина, 1991. — 239 с.
6. Ереско С. О., Айрапетов М. И. Дисрегулирующее токсическое действие этанола на формирование грелиновой системы у крыс // Молодой ученый. — 2017. — №20. — С. 166-168.
7. Иванец Н. Н. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального наблюдения / Н. Н. Иванец, Е. А. Кошкина, В. В. Киржанова, В. М. Гуртовенко, Н. И. Павловская, В. А. Ходырев, В. А. Клевно, Е. М. Соломатин, Б. М. Лисянский // Вопросы наркологии. — 2008. — №3. — С. 105-118.
8. Сапронов Н. С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг // СПб.: Элби-СПб, 2008. — 528с.
9. Шабанов П. Д. Наркология: практическое руководство для врачей / П.Д. Шабанов. — Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 560 с.
10. Шабанов П. Д. Подкрепляющие системы мозга: локализация, нейрохимическая организация, участие в формировании зависимости от психостимуляторов / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Психофармакол. и биол. наркол. — 2001. — Т 1. — №1. — С. 13-27.
11. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Русановский В. В., Стрельцов В. Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс // Мед. Акад. Журн. — 2005. — Т.5. — №3. — С. 4-9. 67
12. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Стрельцов В. Ф. Гормональные механизмы подкрепления // СПб.: Элби-СПб, 2008. — 272 с.
13. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking / H.C. Becker // Neuropharmacology. — 2017. — Aug 1. — P. 115-126.
14. Cantacorps L. Maternal alcohol binge drinking induces persistent neuroinflammation associated with myelin damage and behavioural dysfunctions in offspring mice / S. Alfonso-Loeches, M. Moscoso-Castro, J. Cuitavi, I. Gracia-Rubio, R. López-Arnau, E. Escubedo, C. Guerri, O. Valverde // Neuropharmacology. — 2017. — Sep 1 — P. 368-384.
15. Gounko N.V. Localization and functional roles of corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the cerebellum / N.V. Gounko, A. Gramsbergen, J.J. Want // Cerebellum. — 2008. — V.7. — P. 4-8
16. Granholm L. The expression of opioid genes in non-classical reward areas depends on early life conditions and ethanol intake / L. Granholm, A. Todkar, S. Bergman, K. Nilsson, E. Comasco, I. Nylander // Brain Res. — 2017. — Aug 1. — P. 36-45.
17. Henricks A.M. Sex- and hormone-dependent alterations in alcohol withdrawal-induced anxiety and corticolimbic endocannabinoid signaling / A.M. Henricks, A.L. Berger, J.M. Lugo, L.N. Baxter-Potter, K.V. Bieniasz, G. Petrie, M.A. Sticht, M.N. Hill, R.J. McLaughlin // Neuropharmacology. — 2017. — Sep 1. — P. 121-133.
18. Kageyama K. Corticotropin-releasing factor receptor type 2 messenger ribonucleic acid in rat pituitary: localization and regulation by immune challenge, restraint stress, and glucocorticoids / K. Kageyama, C. Li, W.W. Vale // Endocrinology. — 2003. — Apr;144(4). — P. 1524-32.
19. Klampfl S.M. Hypoactivation of CRF receptors, predominantly type 2, in the medial-posterior BNST is vital for adequate maternal behavior in lactating rats / S.M. Klampfl, P.J. Brunton, D.S. Bayerl, O.J. Bosch // J Neurosci. — 2014. — Jul 16;34(29). — P. 9665-76.
20. Lê A.D. Role of κ -Opioid Receptors in the Bed Nucleus of Stria Terminalis in Reinstatement of Alcohol Seeking / A.D. Lê, D. Funk, K. Coen, S. Tamadon, Y. Shaham // Neuropsychopharmacology. — 2017. — Jun 7.

21. Matsumoto I. Proteomics approach in the study of the pathophysiology of alcohol-related brain damage // *Alcohol Alcohol.* — 2009. — №44. — P. 171-176.
22. Maynard M.E. Sex differences in hippocampal damage, cognitive impairment, and trophic factor expression in an animal model of an alcohol use disorder / M.E. Maynard, E.A. Barton, C.R. Robinson, J.I. Wooden, J.L. Leasure // *Brain Struct Funct.* — 2017. — Jul. 27.
23. Pant R. Cognitive deficits induced by combined exposure of stress and alcohol mediated through oxidative stress-PARP pathway in the hippocampus / R. Pant, A. Jangra, M. Kwatra, T. Singh, P. Kushwah, B.K. Bezbaruah, S.S. Gurjar, S. Phukan // *Neurosci Lett.* — 2017. — Jul 13. — P. 653:208-214.
24. Rajput P. Alcohol aggravates stress-induced cognitive deficits and hippocampal neurotoxicity: Protective effect of melatonin / P. Rajput, A. Jangra, M. Kwatra, A. Mishra, M. Lahkar // *Biomed Pharmacother.* — 2017. — Jul;91. — P. 457-466.
25. Rodberg E.M. Stress Facilitates the Development of Cognitive Dysfunction After Chronic Ethanol Exposure / E.M. Rodberg, C.R. Hartog, R.I. Anderson, H.C. Becker, D.E. Moorman, E.M. Vazey // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2017. — Sep;41(9). — P. 1574-1583.
26. Sircar R. Ethanol alters N-methyl-D-aspartate receptor regulation in the hippocampus of adolescent rats // *Neuroreport.* — 2017. — Aug 2;28(11). — P. 625-629.
27. Tapia-Rojas C. Adolescent Binge Alcohol Exposure Affects the Brain Function Through Mitochondrial Impairment // F.J. Carvajal, R.G. Mira, C. Arc, J.M. Lerma-Cabrera, J.A. Orellana, W. Cerpa, R.A. Quintanilla // *Mol Neurobiol.* — 2017. — Jun 1.
28. Van Pett K. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse / K. Van Pett, V. Viau, J.C. Bittencourt, R.K. Chan, H.Y. Li, C. Arias, G.S. Prins, M. Perrin, W. Vale, P.E. Sawchenko // *J Comp Neurol.* — 2000. — Dec 11;428(2). — P. 191-212.

DYNAMICS OF VARIATION OF mRNA AMOUNT OF CRF-R2 RECEPTOR IN HIPPOCAMPUS OF CHRONICALLY ALCOHOLIZED RATS UNDER ALCOHOL WITHDRAWAL

M.I. Airapetov^a, S.O. Eresko^b

*a — Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine»
Saint-Petersburg*

*b — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education
"Saint-Petersburg State University"
Saint-Petersburg*

Abstract. Chronic alcoholic intoxication is characterized by the decreasing control on the amount of alcohol intake as well as increasing tolerance towards it. It is known, that corticoliberine receptors of the second type (CRF-R2) are involved in the mechanism of chronic alcoholic intoxication. It was shown, that CRF-R2 are localized in hippocampus. In the course of our investigation we estimated the variation character of amount of mRNA CRF-R2 in hippocampus during abstinence syndrome. The obtained data show, that the amount of mRNA corticoliberine receptors of the second type in hippocampuses of chronically alcoholized rats during the alcohol withdrawal period has tendency for increasing at first and seventh days. Our results demonstrate dysregulation in neuromittors exchange in hippocampus area, which allows us to assume, the formation of cognitive impairment in the organism, which leads to the reduction of control on the amount of alcohol consumption.

Key words: corticoliberine receptors, mRNA, alcoholism, hippocampus.

References

1. Ajrapetov, M.I. Vlijanie hronicheskoy alkogolizacii i otmeny jetanola na uroven' jekspressii mRNK grelinovogo receptora v mozge krysa. / M.I. Ajrapetov, Je.A. Sekste, P.P. Hohlov i dr. // Narkologija. — 2013. — №9 (141). — S.61-65.
- 2a. Anohina I.P. Alkogolizm i jepigenetika / I.P. Anohina // Voprosy narkologii. — 2008. — №3. — S. 23-32.
- 2b. Anohina I.P. Rukovodstvo po narkologii / I.P. Anohina. — Moskva: Medpraktika, 2002. — S. 33-42.
3. Bogomolov D.V. Tanatologicheskaja ocenka morfologicheskikh izmenenij golovnogogo mozga pri alkogol'noj bolezni / D.V. Bogomolov, A.L. Pavlov, G.G. Semenov, V.V. Jakovlev // Narkologija. — 2006. — № 11. — S. 45-47.
4. Bogomolova I.N. Porazhenie pecheni pri hronicheskoy narkoticheskoy intoksikacii / I.N. Bogomolova, D.V. Bogomolov, Ju.N. Pigolkin // Aktual'nye aspekty sudebno-medicinskoj jekspertizy. — Izhevsk: jekspertiza, 2000. — Vyp.6. — S. 85-88.
5. Burov Ju.V. Nejrohimiya i farmakologija alkogolizma / Ju.V. Burov, N.N. Vedernikova, N.A. Aliev — Moskva: Medicina, 1991. — 239 s.
6. Eresko S. O., Ajrapetov M. I. Disregulirujushhee toksicheskoe dejstvie jetanola na formirovanie grelinovoj sistemy u krysa // Molodoj uchenyj. — 2017. — №20. — S. 166-168.
7. Ivanec N.N. Smertnost' bol'nyh narkomanij v Rossijskoj Federacii. Analiz dannyh federal'nogo nabljudenija / N.N. Ivanec, E.A. Koshkina, V.V. Kirzhanova, V.M. Gurtovenko, N.I. Pavlovskaja, V.A. Hodyrev, V.A. Klevno, E.M. Solomatin, B.M. Lisjanskij // Voprosy narkologii. — 2008. — №3. — S. 105-118.
8. Saprionov N.S. Gormony gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoj sistemy i mozg // SPb.: Jelbi-SPb, 2008. — 528s.
9. Shabanov P.D. Narkologija: prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / P.D. Shabanov. — Moskva: GJeOTAR-MED, 2003. — 560 s.
10. Shabanov P.D. Podkrepljajushhie sistemy mozga: lokalizacija, nejrohimicheskaja organizacija, uchastie v formirovanii zavisimosti ot psihostimuljatorov / P.D. Shabanov, A.A. Lebedev // Psihofarmakol. i biol. narkol. — 2001. — T 1. — №1. — S. 13-27.
11. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Rusanovskij V.V., Strel'cov V.F. Povedencheskie jeffekty kortikoliberina i ego analogov, vvodimyh v zheludochki mozga krysa // Med. Akad. Zhurn. — 2005. — T.5. — №3. — S. 4-9. 67
12. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Strel'cov V.F. Gormonal'nye mehanizmy podkrepdenija // SPb.: Jelbi-SPb, 2008. — 272 s.
13. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking / H.C. Becker // Neuropharmacology. — 2017. — Aug 1. — P. 115-126.
14. Cantacorps L. Maternal alcohol binge drinking induces persistent neuroinflammation associated with myelin damage and behavioural dysfunctions in offspring mice / S. Alfonso-Loeches, M. Moscoso-Castro, J. Cuitavi, I. Gracia-Rubio, R. López-Arnau, E. Escubedo, C. Guerri, O. Valverde // Neuropharmacology. — 2017. — Sep 1 — P. 368-384.
15. Gounko N.V. Localization and functional roles of corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the cerebellum / N.V. Gounko, A. Gramsbergen, J.J. Want // Cerebellum. — 2008. — V.7. — P. 4-8
16. Granholm L. The expression of opioid genes in non-classical reward areas depends on early life conditions and ethanol intake / L. Granholm, A. Todkar, S. Bergman, K. Nilsson, E. Comasco, I. Nylander // Brain Res. — 2017. — Aug 1. — P. 36-45.
17. Henricks A.M. Sex- and hormone-dependent alterations in alcohol withdrawal-induced anxiety and corticolimbic endocannabinoid signaling / A.M. Henricks, A.L. Berger, J.M. Lugo,

L.N. Baxter-Potter, K.V. Bieniasz, G. Petrie, M.A. Sticht, M.N. Hill, R.J. McLaughlin // *Neuropharmacology*. — 2017. — Sep 1. — P. 121-133.

18. Kageyama K. Corticotropin-releasing factor receptor type 2 messenger ribonucleic acid in rat pituitary: localization and regulation by immune challenge, restraint stress, and glucocorticoids / K. Kageyama, C. Li, W.W. Vale // *Endocrinology*. — 2003. — Apr;144(4). — P. 1524-32.

19. Klampfl S.M. Hypoactivation of CRF receptors, predominantly type 2, in the medial-posterior BNST is vital for adequate maternal behavior in lactating rats / S.M. Klampfl, P.J. Brunton, D.S. Bayerl, O.J. Bosch // *J Neurosci*. — 2014. — Jul 16;34(29). — P. 9665-76.

20. Lê A.D. Role of κ -Opioid Receptors in the Bed Nucleus of Stria Terminalis in Reinstatement of Alcohol Seeking / A.D. Lê, D. Funk, K. Coen, S. Tamadon, Y. Shaham // *Neuropsychopharmacology*. — 2017. — Jun 7.

21. Matsumoto I. Proteomics approach in the study of the pathophysiology of alcohol-related brain damage // *Alcohol Alcohol*. — 2009. — №44. — P. 171-176.

22. Maynard M.E. Sex differences in hippocampal damage, cognitive impairment, and trophic factor expression in an animal model of an alcohol use disorder / M.E. Maynard, E.A. Barton, C.R. Robinson, J.I. Wooden, J.L. Leasure // *Brain Struct Funct*. — 2017. — Jul. 27.

23. Pant R. Cognitive deficits induced by combined exposure of stress and alcohol mediated through oxidative stress-PARP pathway in the hippocampus / R. Pant, A. Jangra, M. Kwatra, T. Singh, P. Kushwah, B.K. Bezbaruah, S.S. Gurjar, S. Phukan // *Neurosci Lett*. — 2017. — Jul 13. — P. 653:208-214.

24. Rajput P. Alcohol aggravates stress-induced cognitive deficits and hippocampal neurotoxicity: Protective effect of melatonin / P. Rajput, A. Jangra, M. Kwatra, A. Mishra, M. Lahkar // *Biomed Pharmacother*. — 2017. — Jul;91. — P. 457-466.

25. Rodberg E.M. Stress Facilitates the Development of Cognitive Dysfunction After Chronic Ethanol Exposure / E.M. Rodberg, C.R. Hartog, R.I. Anderson, H.C. Becker, D.E. Moorman, E.M. Vazey // *Alcohol Clin Exp Res*. — 2017. — Sep;41(9). — P. 1574-1583.

26. Sircar R. Ethanol alters N-methyl-D-aspartate receptor regulation in the hippocampus of adolescent rats // *Neuroreport*. — 2017. — Aug 2;28(11). — P. 625-629.

27. Tapia-Rojas C. Adolescent Binge Alcohol Exposure Affects the Brain Function Through Mitochondrial Impairment // F.J. Carvajal, R.G. Mira, C. Arc, J.M. Lerma-Cabrera, J.A. Orellana, W. Cerpa, R.A. Quintanilla // *Mol Neurobiol*. — 2017. — Jun 1.

28. Van Pett K. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse / K. Van Pett, V. Viau, J.C. Bittencourt, R.K. Chan, H.Y. Li, C. Arias, G.S. Prins, M. Perrin, W. Vale, P.E. Sawchenko // *J Comp Neurol*. — 2000. — Dec 11;428(2). — P. 191-212.