

ФОРМИРОВАНИЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ЛЕВОДОПЫ + КАРБИДОПЫ

Кучер Е.О.^{1, 2}, Егоров А.Ю.^{1, 2}, Черникова Н.А.¹

¹ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова» Российской академии наук
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44;

²Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра психиатрии и наркологии
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
E-mail: draegorov@mail.ru

Статья поступила 02.04.2013

Целью настоящей работы было изучение влияния потребления алкоголя на поведение крыс с экспериментальной шизофренией, вызванной введением агониста дофамина Леводопы+Карбидопы (ЛК). Исследование выполнено на 45 половозрелых самцах линии Wistar. Опытные животные получали ЛК в дозе 300/30 мг/кг в течение 5 дней каждого месяца на протяжении 4-х месяцев эксперимента. Для выработки предпочтения к алкоголю использовалось полупринудительное прерывистое спаивание. Предпочтение алкоголя оценивалось с помощью теста «двухстаканная проба», а поведенческие параметры с помощью теста «открытое поле» и реакции на звуковой стимул. Обнаружено, что введение ЛК позволяет моделировать в эксперименте приступообразное течение шизофрении. Экспериментальная шизофрения у животных приводит к увеличению предпочтения этанола, по сравнению с контрольными животными на ранних стадиях алкоголизации. Ускоренное формирование предпочтения алкоголя наблюдается только после периода принудительной алкоголизации сразу после введения агониста дофамина. В промежутках между введением ЛК отмечалось снижение предпочтения алкоголя. Этот факт свидетельствует о наличии общих дофаминергических механизмов алкоголизма и шизофрении.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, коморбидная патология, алкоголизм, шизофрения, Леводопы+Карбидопы (ЛК), полупринудительное спаивание

Употребление психоактивных веществ является серьезным препятствием для эффективного лечения людей, страдающих шизофренией. Так, например, чрезмерное употребление алкоголя, сопутствующее шизофрении, ассоциировано с различными осложнениями, включающими увеличение психотических симптомов, резистентность к лечению, агрессию, ухудшение социального статуса, другие проблемы со здоровьем (включая инфицирование вирусом иммунодефицита человека), а также неспособность распоряжаться деньгами и необходимость

применения кризис-ориентированных мероприятий, повышающих стоимость лечения [16]. Это приводит к плохим долгосрочным результатам или только к кратковременному эффекту лечения шизофрении [18].

Более трети пациентов, страдающих шизофренией, имеют алкогольную зависимость и преобладание алкоголиков среди них в 3–4 раза выше, чем в целом в популяции [1, 2, 18, 28]. До 50% пациентов с шизофренией демонстрируют зависимость от алкоголя или от запрещенных препаратов, а более 70% зависимы от никотина [8]. Последние исследования национальной когорты пациентов в Великобритании показали, что алкогольная зависимость достаточно широко распространена при шизофрении: 7,6% пациентов имели, как минимум, одну госпитализацию с диагнозом злоупотребления алкоголем [9]. Алкогольная зависимость может возникнуть у человека до начала психоза, однако известно и обратное: пациенты, страдающие психозом могут начать использовать алкоголь для нормализации своего состояния (снижения беспокойства и т.д.). Согласно данным S. Batki и соавт., психическое заболевание предшествует алкогольной зависимости у 2/3 пациентов [7].

На сегодняшний день механизмы возникновения коморбидной патологии алкоголизма и шизофрении не ясны. Существует несколько объяснений развития алкоголизма у больных шизофренией. В гипотезе «самолечения» содержится предположение, что алкоголь используется для смягчения проявлений шизофрении [9, 23], в гипотезе гиперчувствительности — что страдающие психическими расстройствами люди более уязвимы даже к небольшому количеству алкоголя, что приводит к скорому возникновению зависимости. Модель общих факторов предполагает, что антисоциальное расстройство личности обуславливает повышенный риск коморбидности [26]. Согласно последней интегративной гипотезе двойного диагноза, общим в патогенезе шизофрении и зависимости от психоактивных веществ является нарушение передачи субкортикального дофамина (ДА) [12].

Одним из возможных методов изучения механизмов патогенеза болезней психики является экспериментальное моделирование их на животных, которое помогает раскрыть как механизмы возникновения патологии, так и наметить эффективные методы ее лечения.

Одна из теорий шизофрении основана на ДА-ергической гиперактивности стриатума, что может быть результатом либо большего числа D2-рецепторов, которые имеют более высокое сродство к ДА, либо увеличения пресинаптического накопления ДА в стриатуме [4, 22]. Кроме того, была отмечена гипофункция ДА системы в префронтальной коре [5]. Было показано, что появление симптомов шизофрении в экспериментальных моделях на животных может быть вызвано с помощью активации D2-рецепторов [24]. Агонист ДА амфетамин вызывает стереотипные реакции и гиперактивность у животных, а также психозы у людей

[20, 29]. Это гиперактивность, как полагают, связана с чрезмерной ДА активацией в мезолимбической системе, особенно в прилежащем ядре [17]. Из-за сходства между шизофренией и амфетаминовым психозом, состояния, вызванные амфетамином, широко используются в качестве модели шизофрении на животных [33]. Недавно нами была предложена альтернативная ДА-ергическая модель шизофрении с использованием противопаркинсонического препарата Леводопа+Карбидопа (Наком®) [3, 21].

Целью настоящей работы было изучение влияния полупринудительного спаивания алкоголя на поведение крыс с экспериментальной шизофренией, вызванной введением Леводопы+Карбидопы (ЛК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 45 половозрелых самцах линии Wistar в возрасте 10–11 недель, весом 180–200 г, которые содержались в клетках со свежими опилками, площадью 570×350 мм, по 5 особей в каждой. Все животные содержались на стандартном рационе. Опытные животные ($n=30$) получали Леводопу+Карбидопу (ЛК) в дозе 300/30 мг/кг, соответственно в течение 5 дней каждого месяца на протяжении 4-х месяцев эксперимента, контрольные животные ($n=15$) — воду. Для выработки предпочтения к алкоголю использовалось полупринудительное прерывистое спаивание. После первого введения ЛК все животные получали 15%-ный раствор этанола по понедельникам, средам и пятницам. По вторникам и четвергам они подвергались питьевой депривации, а по субботам и воскресениям имели свободный доступ к воде.

Предпочтение алкоголя у животных оценивали в тесте «двухстаканная проба». Для этого крыс после 36 ч питьевой депривации помещали в индивидуальные клетки, в которых находились две поилки. В одной из поилок была налита вода, а в другой поилке содержался 15%-ный раствор этанола. Оценивали количество жидкости, потребляемой из каждой поилки, в течение 10 минут.

Поведенческие параметры оценивались с помощью теста «открытое поле», которое представляло собой арену 600×600 мм с бортами высотой 150 мм, разделенную на 16 квадратов с 5 «норковыми» отверстиями, освещенную лампой накаливания 60 Вт на высоте 1 м. Регистрировали 6 параметров поведения животных: латентный период выхода со стартового квадрата, количество пересеченных квадратов, количество стоек и заглядываний в норковые отверстия, груминг и болюсы в течение 2 мин.

Кроме этого, регистрировали реакцию крыс на звуковой раздражитель в баллах (0 — отсутствие реакции, 1 — вздрагивание, 2 — подпрыгивание).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Работу выполняли в соответствии с требованиями Комиссии по биоэтике.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала спаивания экспериментальных животных, после первого введения ЛК предпочтение алкоголя было низким и не имело достоверных отличий у опытных и контрольных крыс. Животные, получавшие ЛК, обнаруживали достоверно большее предпочтение этанола в тесте «двухстаканная проба» через 1 месяц ($p < 0,022$), полупринудительного спаивания (рис. 1а). После 6 недель эксперимента тенденция к большему потреблению этанола оставалась.

На 2-м месяце предпочтение алкоголя в экспериментальной и контрольной группах была сравнительно высоким и между собой не отличалось, а к 3-му месяцу вновь наблюдалось достоверно более высокое предпочтение в экспериментальной группе ($p < 0,037$). К концу эксперимента различия в предпочтении этанола между группами вновь исчезали.

Анализ динамики потребления алкоголя в зависимости от времени введения ЛК показал, что, в период, который можно рассматривать как экспериментальное обострение, то есть в течение нескольких дней непосредственно после введения ЛК, предпочтение алкоголя экспериментальными крысами было достоверно выше (рис. 1б), за исключением первой пробы до начала спаивания и пробы через 2 месяца спаивания, когда контрольные животные также демонстрировали высокое потребление этанола. Потребление этанола в период, который можно рассматривать как экспериментальную ремиссию (через 10 дней после введения ЛК) не отличалось значимо в контрольной и опытной группах (рис. 1в).

Важно, что возрастание потребления этанола экспериментальными животными в тесте «двухстаканная проба», наблюдали только после 1 месяца спаивания, а не сразу после первого введения ЛК. Вероятно, это можно объяснить тем, что спаивание усиливает предпочтение алкоголя, вызванное ЛК. Данный факт может свидетельствовать в пользу общности механизмов патогенеза, связанных с обменом ДА. Это согласуется с мнением других авторов о сходстве механизмов шизофрении и аддикции, связанных с нарушением передачи субкортикального ДА [10–13].

В дальнейшем, достаточно жесткие условия длительного полупринудительного спаивания с питьевой депривацией и единственной доступной жидкостью в виде раствора этанола после нее, приводят к увеличению потребления алкоголя в обеих группах крыс и отсутствию различий между ними.

По двигательной и исследовательской активности в «открытом поле» опытные животные не отличались от контроля (рис. 2, 3). Контрольные животные больше заглядывали в норковые отверстия перед началом спаивания, однако различия между группами не достигали достоверной значимости. Отсутствие разницы между группами на протяжении всего опыта, вероятно связано с более сильным влиянием этанола, чем ЛК на этот компонент поведения.

У контрольных животных было зарегистрировано большее количество болюсов через 0,5 месяца эксперимента ($p \leq 0,036$) (рис. 4). Это можно расцени-

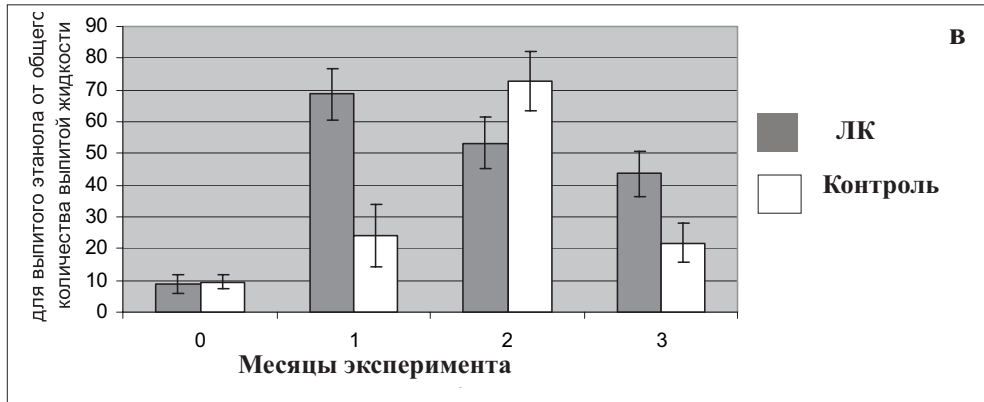
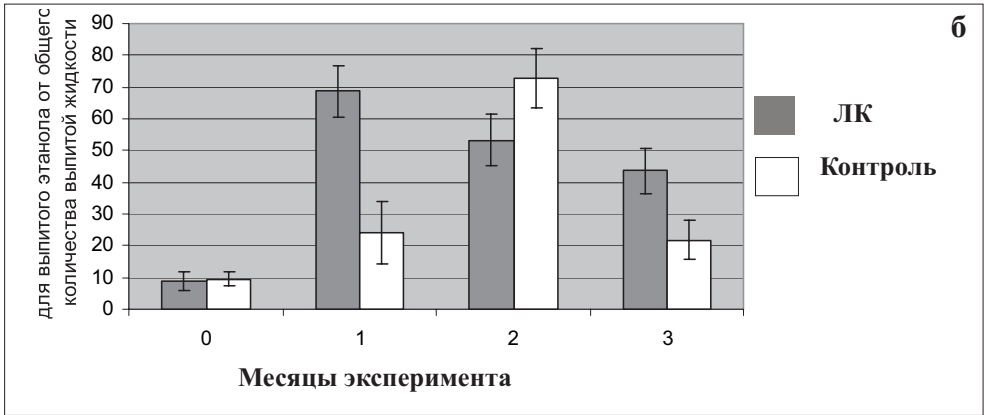
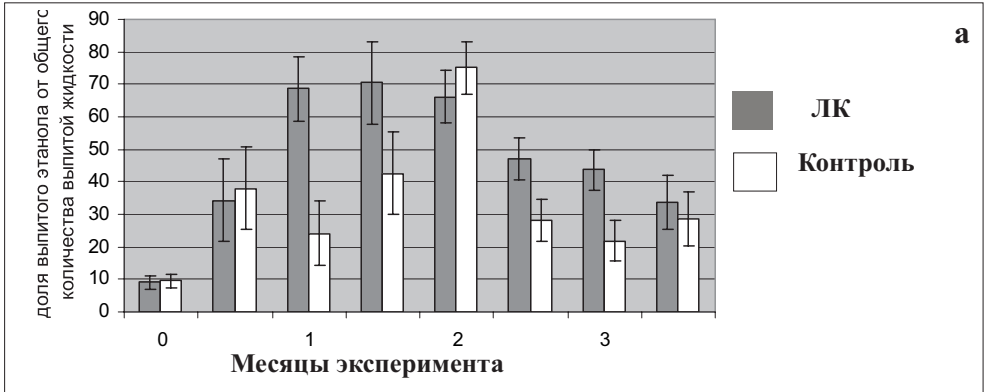


Рис. 1. Предпочтение алкоголя в тесте «двухстаканная проба» в течение всего опыта (а), в период «экспериментальных обострений» (б), в период «экспериментальных ремиссий» (в)

Примечание: по оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат — доля выпитого этанола по отношению к общему количеству выпитой жидкости, %.

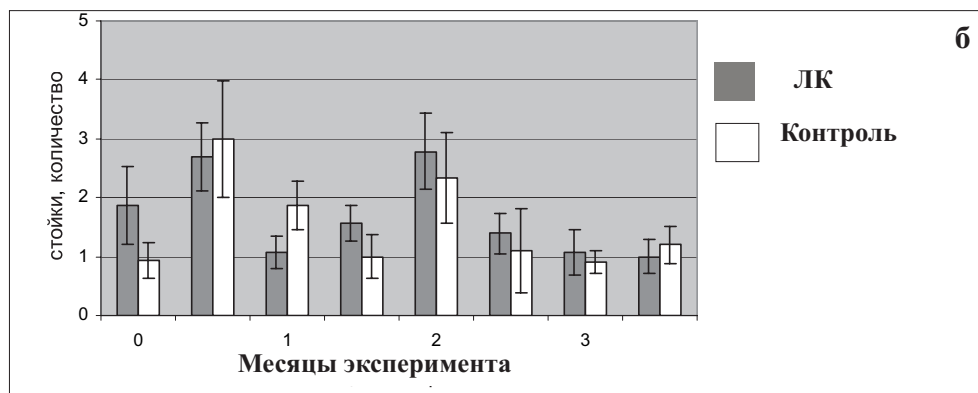
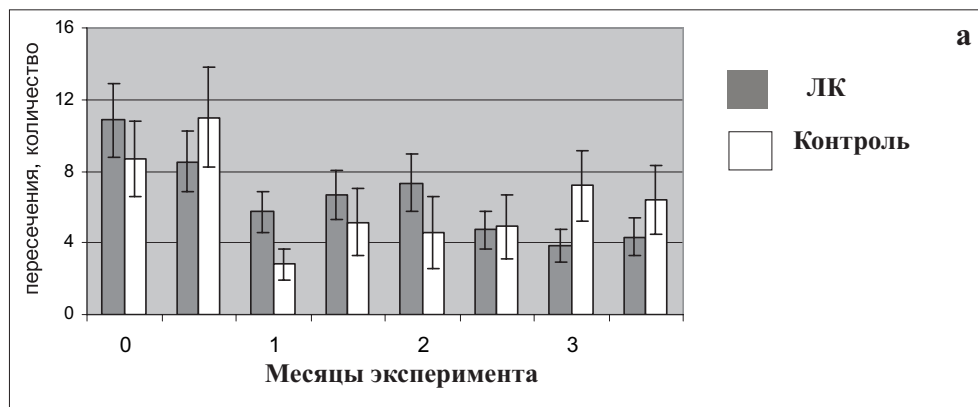


Рис. 2. Двигательная активность в тесте «открытое поле»

Примечание: по оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат — (а) пересечения квадратов, (б) — стойки.

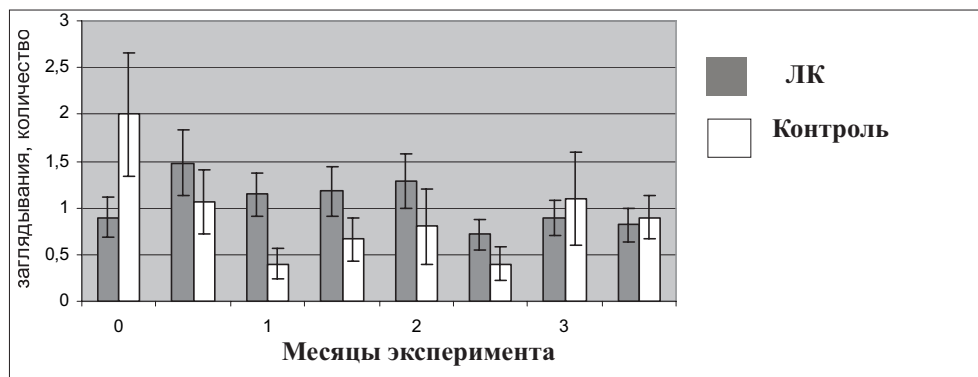


Рис. 3. Исследовательская активность в тесте «открытое поле»

Примечание: по оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат — заглядывания в норковые отверстия.

вать как проявление большей эмоциональности. Напротив, через 2 и 3 месяца эксперимента большее количество болюсов было зарегистрировано у крыс, получавших ЛК ($p \leq 0,045$ и $p \leq 0,009$ соответственно). То есть при длительном спавивании ЛК, вероятно, компенсирует депримирующее действие этанола.

Крысы, получавшие ЛК демонстрировали значительное повышение чувствительности к звуковому раздражителю (гиперакузия) в сравнении с контрольными животными после первого введения ЛК ($p \leq 0,0001$), за исключением тестирования через 0,5 и 2,5 месяца (рис. 5). Этот показатель можно рассматривать как эквивалент сенсорных расстройств, подобно гиперчувствительности, возникающей при введении амфетамина. Этот факт свидетельствует и о том, что подопытные крысы были в более возбужденном состоянии под действием D2 агониста, и еще раз доказывает, что предложенная нами модель является действующей.

Одним из наиболее широко распространенных объяснений употребления психоактивных веществ, в том числе алкоголя, при шизофрении и других психических заболеваниях является гипотеза самолечения (self-medication) или модель отрицательного подкрепления [9, 15, 23]. Несмотря на популярность, эта модель не может объяснить одно существенное противоречие: безусловно, часть пациентов сообщают об облегчении симптомов после употребления психоактивных веществ, однако другие отмечают ухудшение состояния, но при этом продолжают потреблять алкоголь и наркотики [6, 32]. С нейрохимических позиций употребление психоактивных веществ среди больных шизофренией кажется парадоксальным: позитивные симптомы шизофрении могут быть связаны с гиперактивностью системы вознаграждения, а наркотики и алкоголь также увеличивают высвобождение ДА в этой же системе [27].

Все больше данных свидетельствует о том, что нарушения при шизофрении могут способствовать и возникновению зависимости через облегчение деятельно-

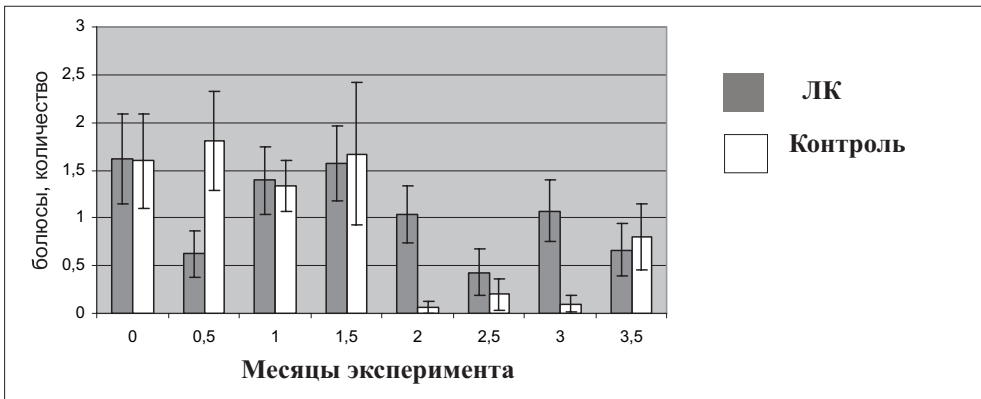


Рис. 4. Эмоциональность в тесте «открытое поле»

Примечание: по оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат — количество болюсов.

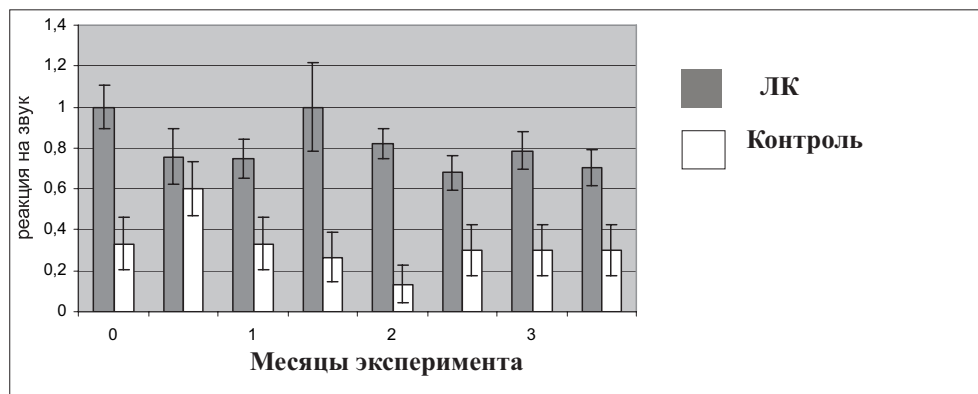


Рис. 5. Реакция на звук в «открытом поле»

Примечание: по оси абсцисс — месяцы эксперимента, по оси ординат — реакция на звук.

сти мозговых структур, вовлеченных в систему положительного подкрепления. Дезорганизация деятельности префронтальной коры и лимбической системы, лежащая в основе шизофрении, может усилить положительное подкрепление при воздействии психоактивных веществ посредством усиленной секреции ДА в мезолимбической системе и связанных с ней структур, в том числе в прилежащем ядре [10]. Изменение паттернов поведенческой сенсбилизации в качестве возможного коррелята повышенной уязвимости к развитию зависимости может быть побочным продуктом дисфункции нейрональных систем, ответственных за ее клинические проявления [14].

Известно, что несколько нейромедиаторных систем, таких как глутаматергическая и ДА-ергическая, оказываются вовлеченными в возникновение и прогрессирование психозов и аддиктивных расстройств. Дизрегуляции нейронной интеграции ДА и глутамата в прилежащем ядре может привести к нейрональным изменениям, подобным тем, которые наблюдаются при длительном злоупотреблении психоактивными веществами. В пользу этого говорит то, что антагонист ДА галоперидол снижает тягу к наркотику у больных шизофренией, злоупотребляющих кокаином [30]. Общие нейробиологические механизмы шизофрении и алкоголизма продемонстрировали Mathalon и соавт. (2003), которые сравнили МРТ изображения мозга в трех группах пациентов: 1) у больных шизофренией, 2) у больных шизофренией с сопутствующим алкоголизмом, 3) у пациентов с алкогольной зависимостью, по сравнению с нормой [25]. Дефицит серого вещества мозга был выявлен во всех трех группах пациентов, однако он был наибольшим во 2-й группе — шизофрения + алкоголизм, особенно в префронтальной и передней верхней височной областях. Общие механизмы зависимости и шизофрении могут быть связаны со сверхчувствительностью к ДА, которая была обнаружена экспериментально при самых различных психических расстройствах, состояниях и экспериментальных условиях: при шизофрении и других психозах, после повреж-

дения гиппокампа, как результат действия нейролептиков, этанола, амфетаминов, фенциклидина, при нокауте генов ДА β -гидроксилазы, DrD4 рецепторов, Gprk6 рецепторов, катехол-О-метилтрансферазы, или Th^{-/-}, DbhTh^{+/+} (тирозингидроксилазы), а также у крыс, родившихся путем кесарева сечения [31].

В связи с этим, нельзя не согласиться с Chambers и соавт. (2003) [13], что необходимо проведение дальнейших скоординированных исследований с различными подходами для изучения конкретных причинно-следственных связей коморбидной патологии, в частности шизофрении и алкоголизма. Моделирование на животных экспериментальных психозов, отражающих позитивные, негативные и когнитивные симптомы, вместе с моделями аддиктивного поведения, использующих самовведение психоактивных веществ, должны помочь в решении данной задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, введение Леводопы+Карбидопы (ЛК) позволяет моделировать в эксперименте приступообразное течение шизофрении. Такое моделирование шизофрении на животных приводит к увеличению предпочтения этанола, по сравнению с контрольными животными на ранних стадиях алкоголизации. Можно предположить, что высокий уровень ДА является одной из причин употребления алкоголя у пациентов с шизофренией. Ускоренное формирование предпочтения алкоголя наблюдается только после периода принудительной алкоголизации сразу после введения ЛК. В промежутках между введением ЛК отмечалось снижение предпочтения алкоголя. Этот факт свидетельствует о наличии общих ДА-ергических механизмов алкогольной зависимости и шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохан Н.А., Семке В.Я. Коморбидность в наркологии. — Томск: Изд-во Томского университета, 2009 — 510 с.
2. Красильников Г.Т., Дресвянников В.Л., Бохан Н.А. Коморбидные аддиктивные расстройства у больных шизофренией // Наркология. 2002. № 6. С. 24–31.
3. Кучер Е.О., Егоров А.Ю., Черникова Н.А., Филатова Е.В. Моделирование экспериментальной шизофрении при помощи Леводопы+Карбидопы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2013 [в печати].
4. *Abi-Dargham A., Gil R., Krystal J., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Bowers M., van Dyck C.H., Charney D.S., Innis R.B., Laruelle M.* Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort // *Am. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 155, N 6. P. 761–767.
5. *Abi-Dargham A., Laruelle M.* Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies // *Eur. Psychiatry.*

2005. Vol. 20. P. 15–27.

6. *Addington J., Duchak V.* Reasons for substance use in schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* 1997. Vol. 96. P. 329–333.

7. *Batki S., Meszaros Z.S., Strutyński K., Dimmock J.A., Leontieva L., Ploutz-Snyder R., Canfield K., Drayer R.A.* Medical Comorbidity in Patients with Schizophrenia and Alcohol Dependence // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 107, N 2–3. P. 139–146.

8. *Brady K., Sinha R.* Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 1483–1493.

9. *Buckley P.F.* Substance abuse in schizophrenia: a review // *J. Clin. Psychiatry.* 1998. Vol. 59, Suppl. 3. P. 26–30.

10. *Chambers R.A., Krystal J.H., Self D.W.* A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2001. Vol. 50. P. 71–83.

11. *Chambers R.A., Self D.W.* Motivational responses to natural and drug rewards in rats with neonatal ventral hippocampal lesions: an animal model of dual diagnosis schizophrenia // *Neuropsychopharm.* 2002. Vol. 27, N 6. P. 889–905.

12. *Chambers R.A., Sentir A.M., Engleman E.A.* Ventral and dorsal striatal dopamine efflux and behavior in rats with simple vs. co-morbid histories of cocaine sensitization and neonatal ventral hippocampal lesions // *Psychopharm. (Berl.)*. 2010. Vol. 212, N 1. P. 73–83.

13. *Chambers R.A., Taylor J.R., Potenza M.N.* Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 1041–1052.

14. *Chambers R.A., Taylor J.R.* Animal modeling dual diagnosis schizophrenia: sensitization to cocaine in rats with neonatal ventral hippocampal lesions // *Biol. Psychiatry.* 2004. Vol. 56, N 5. P. 308–316.

15. *Dalack G.W., Healy D.J., Meador-Woodruff J.H.* Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings // *Am. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 155, N 11. P. 1490–1501.

16. *Dixon L.* Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes // *Schizophr. Res.* 1999. Vol. 35 (Suppl.). S93–100.

17. *Geyer M.A., Ellenbroek B.A.* Animal behaviour models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality // *Progress Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 27. P. 1071–1079.

18. *Green A.I., Brown E.S.* Comorbid schizophrenia and substance abuse // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 67, N 9. P. e08.

19. *Jones C.A., Watson D.J., Fone K.* Animal models of schizophrenia // *Br. J. Pharmacology.* 2011. P. 1162–1194.

20. *Johnson J., Milner G.* Amphetamine intoxication and dependence in admissions to a psychiatric unit // *Br. J. Psychiatry.* 1966. Vol. 112. P. 617–619.

21. *Egorov A., Kutcher E., Filatova E., Chernikova N.* Levodopa+carbidopa modeling of positive symptom schizophrenia increase alcohol preference in Wistar rats // *Eur. J. Psychiatry.* 2012. Vol. 27, Suppl. 1. P. 23.

22. *Kessler R.M., Woodward N.D., Riccardi P., Li R., Ansari S., Anderson S., Dawant B., Zald D., Meltzer H.Y.* Dopamine D2 receptor levels in striatum, thalamus, substantia nigra, limbic regions, and cortex in schizophrenic subjects // *Biol. Psychiatry.* 2009. Vol. 65. P. 1024–1031.

23. *Krystal J.H., D'Souza D.C., Madonick S., Petrakis I.L.* Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 1999. Vol. 35 (Suppl.). S35–49.
24. *Lazar N.L., Neufeld R., Cain D.P.* Contribution of nonprimate animal models in understanding the etiology of schizophrenia // *J. Psychiatry Neurosci.* 2011. Vol. 36, N 4. E5–E29.
25. *Mathalon D.H., Pfefferbaum A., Lim K.O., Rosenbloom M.J., Sullivan E.V.* Comounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60. P. 245–252.
26. *Mueser K.T., Drake R.E., Wallach M.A.* Dual diagnosis: a review of etiological theories // *Add. Behav.* 1998. Vol. 23, N 6. P. 717–734.
27. *Potvin S., Stip E., Roy J.Y.* Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis // *Encephale.* 2003. Vol. 29, N 3, Pt. 1. P. 193–203.
28. *Regier D.A., Farmer M.E., Rae D.S., Locke B.Z., Keith S.J., Judd L.L. et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study // *JAMA.* 1990. Vol. 264, N 19. P. 2511–2518.
29. *Sahakian B.J., Robbins T.W., Morgan M.J., Iversen S.D.* The effects of psychomotor stimulants on stereotypy and locomotor activity in socially-deprived and control rats // *Brain Res.* 1975. Vol. 84. P. 195–205.
30. *Sayers S.L., Campell E.C., Kondrich J., Mann S.C., Cornish J., O'Brien C., Caroff S.N.* Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2005. Vol. 193. P. 379–386.
31. *Seeman P., Weinshenker D., Quirion R., Srivastava L.K., Bhardwaj S.K., Grandy D.K., Premont R.T., Sotnikova T.D., Boksa P., El-Ghundi M., O'Dowd B.F., George S.R., Perreault M.L., Männistö P.T., Robinson S., Palmiter R.D., Talleiro T.* Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102, N 9. P. 3513–3518.
32. *Selzer J.A., Lieberman J.A.* Schizophrenia and substance abuse // *Psychiatr. Clin. NA.* 1993. Vol. 16. P. 401–412.
33. *Wang M., Pei L., Fletcher P.J., Kapur S., Seeman Ph., Liu F.* Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization // *Molecular Brain.* 2010. Vol. 3. P. 25.