

УДК 615.213

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267069>

Обзорная статья



Селективные антагонисты кальций-проницаемых GluA1 AMPA-рецепторов в качестве потенциальных антиаддиктивных средств

А.М. Потапкин, В.Е. Гмиро, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Повышение уровня синаптического дофамина, особенно в оболочке прилежащего ядра, является критическим начальным ответом для кодирования положительного эффекта наркотика и развития ассоциативного обучения, которое имеет решающее значение для поиска наркотиков как ответа на их вознаграждающие эффекты.

Цель — обзор современных данных, описывающих роль глутаматных AMPA-рецепторов в патологическом поиске наркотиков, характерном для перехода от употребления наркотиков к злоупотреблению ими.

Рассмотрены и проанализированы публикации в журналах, входящих в международные базы данных (PubMed, Web of Science, Scopus, RSCI), по вопросам механизмов взаимодействия дофамина и глутаматных AMPA-рецепторов в патогенезе формирования наркотической зависимости.

После многократного воздействия психостимулирующих препаратов дофаминовая реакция на введение наркотика становится сенсibilизированной и лежит в основе предпочтительного внимания к наркотикам, вызывающим злоупотребление, по сравнению с другими естественными подкрепляющими средствами. В прилежащем ядре локализованы конвергентные входы дофамина и глутамата, которые модулируют реакцию на психостимулирующие препараты. При этом отмечено постоянное увеличение AMPA-рецепторов, в которых отсутствует субъединица GluA2, что ведет к увеличению проводимости, а также индуцирует каскад кальций-зависимой передачи сигналов. С развитием компульсивного поиска наркотиков экспрессия рецепторов AMPA в прилежащем ядре увеличивается.

Основываясь на этой гипотезе, для лечения наркотической зависимости целесообразно предложить препараты, противодействующие нейропластическим изменениям в AMPA-рецепторах, вызванным повторным воздействием наркотиков и ведущим к зависимости. В качестве потенциальных лечебных средств против аддикции и других болезней центральной нервной системы предлагаются GluA1 AMPA-блокаторы, в частности, ИЭМ-1460 и ИЭМ-2131.

Ключевые слова: аддикция; GluA1 AMPA рецепторы; ИЭМ-1460; ИЭМ-2131.

Как цитировать:

Потапкин А.М., Гмиро В.Е., Шабанов П.Д. Селективные антагонисты кальций-проницаемых GluA1 AMPA-рецепторов в качестве потенциальных антиаддиктивных средств // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 3. С. 7–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267069>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267069>

Review Article

Selective antagonists of calcium-permeable GluA1 AMPA-receptors as potential antiaddictive agents

Aleksandr M. Potapkin, Valerii E. Gmiro, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

An increase in synaptic dopamine levels, particularly in the nucleus accumbens sheath, is a critical initial response for encoding a drug's positive effect and the development of associative learning, which is crucial for finding drugs in response to their rewarding effects.

This study aims to review current data describing the role of AMPA glutamate receptors in the pathological drug search that occurs during the transition from drug use to drug abuse.

Publications reviewed and analyzed the journal publications in international databases (PubMed, Web of Science, Scopus, RSCI) on the mechanisms of interaction between dopamine and AMPA glutamate receptors in drug addiction pathogenesis are reviewed and analyzed.

After repeated exposure to psychostimulant drugs, the dopamine response to narcogen administration becomes sensitized, which is responsible for drugs of abuse over other natural reinforcers. The nucleus accumbens contains convergent inputs of dopamine and glutamate, which modulate the response to psychostimulant drugs. Simultaneously, a constant increase in AMPA-receptors lacking the GluA2 subunit was observed, which leads to an increase in conductivity and initiates a cascade of calcium-dependent signaling. With the development of compulsive drug seeking, the expression of AMPA-receptors in the nucleus accumbens increases.

Based on this hypothesis, it is reasonable to propose drugs for the treatment of drug dependence that counteract the neuroplastic changes in AMPA-receptors caused by repeated drug exposure and leading to addiction. IEM-1460 and IEM-2131, which are two GluA1 AMPA blockers, have been proposed as potential therapeutic agents against addiction and other CNS diseases.

Keywords: addiction; GluA1 AMPA-receptors; IEM-1460; IEM-2131.

To cite this article:

Potapkin AM, Gmiro VE, Shabanov PD. Selective antagonists of calcium-permeable GluA1 AMPA-receptors as potential antiaddictive agents. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):7–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267069>

Received: 07.05.2022

Accepted: 20.07.2022

Published: 29.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно исследования зависимостей в неврологии и психиатрии были сосредоточены на механизмах, связанных с дофамином и эндогенными опиоидами. Позже стало известно, что глутамат играет центральную роль в процессах, лежащих в основе развития и поддержания зависимости. Эти процессы включают подкрепление, сенсibilизацию, обучение привычкам и обучение с подкреплением, обусловленность средой, тягу и рецидив. За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в понимании того, как глутамат действует и взаимодействует с другими медиаторами (в частности, с дофамином) в контексте процессов, лежащих в основе зависимости.

1. Анатомические и функциональные взаимоотношения между дофамином и глутаматом

Вентральная область покрышки (VTA), расположенная в среднем мозге, контролирует разнообразный поведенческий репертуар, включая обработку вознаграждения, отвращение, модуляцию стресса, наркоманию, обучение и память [1–4]. Функциональное разнообразие VTA частично отражается гетерогенностью его клеток и контуров. VTA состоит примерно из 60 % дофаминергических нейронов (DA-нейроны), примерно 35 % ГАМКергических нейронов (GABA-нейроны) и примерно 5 % глутаматных нейронов [5–6].

Нейроны DA в VTA считаются важной темой и основной терапевтической мишенью для лечения расстройств, связанных с вознаграждением, таких как наркомания и расстройства настроения, из-за их ключевой роли в управлении реакциями, связанными с вознаграждением [4, 7].

Помимо нейронов VTA DA все больше исследований показывают, что нейроны VTA GABA также важны для регуляции поведения, образуя локальные синапсы на нейронах DA или отправляя проекции в отдаленные участки мозга. Было обнаружено, что нейроны VTA GABA модулируют потребление вознаграждения, депрессию, стресс и сон, изменяя высвобождение DA из соседних DA-нейронов [8–13].

Относительно меньше внимания уделялось передаче сигналов глутамата в VTA из-за их редкого присутствия в VTA. Однако недавние исследования показывают, что глутаматные нейроны VTA регулируют подкрепление вознаграждения, авersive поведение, бодрствование и защитное поведение [11, 14–16]. Предполагается, что вознаграждающие эффекты глутаматных нейронов VTA опосредованы активацией нейронов VTA DA, которые проецируются на NAC [17]. Интересно, что глутаматные нейроны VTA могут индуцировать подкрепление в отсутствие высвобождения DA [16], что свидетельствует о независимом от DA влиянии на поощрение поведения.

Дофаминергическая проекция от VTA к прилежащему ядру (NAC) считается важной частью системы вознаграждения [18, 19]. Было высказано предположение, что практически все наркотики, вызывающие привыкание, усиливают дофаминергическую нейротрансмиссию в этом пути. Дофаминергическая проекция от VTA к префронтальной коре (PFC) также участвует в опосредовании вознаграждения [18, 20]. Имеются убедительные доказательства, что большая часть эффектов глутамата прямо или косвенно связана с модификацией активности дофаминергической системы.

Мезокортиколимбическая дофаминовая система неразрывно связана с глутаматергическими структурами или их эфферентами. Как область клеточного тела в VTA, так и терминальная область в NAC получают массивный глутаматергический вход от нескольких корково-лимбических структур, таких как префронтальная кора, миндалевидное тело и гиппокамп [21–24], структур, которые вовлечены в аспекты оценки вознаграждения, обусловливания и обучения [25, 26].

Взаимодействие между глутаматом и дофамином в VTA и NAC довольно сложное, но, говоря упрощенно, глутаматергический вход в VTA увеличивает активность дофаминергических клеток и усиливает высвобождение дофамина в NAC [27, 28]. На уровне NAC глутамат также способствует дофаминергической передаче, предположительно пресинаптически влияя на высвобождение дофамина [29, 30].

Дофамин-высвобождающий эффект глутамата в NAC преимущественно опосредован AMPA- (а не NMDA) рецепторами [31]. Результаты ряда исследований позволили предположить, что это является причиной рецидива поведения, связанного с поиском наркотиков и вызванного введением внутрь NAC агониста AMPA- (но не NMDA) рецептора. Об этом же свидетельствовал тот факт, что кокаин-индуцированный рецидив поиска наркотиков блокировался введением внутрь NAC антагониста AMPA- (но не NMDA) рецептора [32, 33].

2. Синаптическая пластичность и зависимость

Более века назад С. Рамон-и-Кахаль предположил, что хранение информации в мозге является результатом изменений в синаптических связях между нейронами [34]. Открытие в 1973 г. долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP) глутаматных синапсов в гиппокампе [35] положило начало исследованиям молекулярной основы и поведенческих коррелятов синаптической пластичности.

Поскольку LTP была впервые описана в синапсах гиппокампа — области мозга, необходимой для формирования памяти, было выдвинуто ранее предположение, что синаптическая пластичность представляет собой клеточный строительный блок, используемый исключительно для обучения и памяти. Однако с тех пор стало ясно, что LTP и ее аналог, длительная депрессия (long-term depression, LTD), являются основными свойствами

большинства возбуждающих синапсов во всей центральной нервной системе и используются для многих функций мозга в дополнение к обучению и памяти [36]. Например, LTP и LTD, по-видимому, важны для стабилизации и ингибирования синапсов во время тонкой настройки нейронных цепей во многих областях первичной сенсорной коры [37]. Поэтому неудивительно, что данные, накопленные за последнее десятилетие, показывают, что злоупотребление наркотиками может включать в себя механизмы синаптической пластичности в цепях мозга, участвующих в подкреплении и обработке вознаграждения. Суть популярной гипотезы состоит в том, что зависимость представляет собой патологическую, но мощную форму обучения и памяти [38–43].

Хотя мозговая схема, лежащая в основе зависимости, сложна, однозначно то, что мезолимбическая дофаминовая система, состоящая из VTA и NAC, а также связанные лимбические структуры (рис. 1) являются критическими субстратами для нейронной адаптации, лежащей в основе зависимости [44, 45].

Также ясно, что взаимодействие между наркотиками, вызывающими привыкание, и синаптической пластичностью в различных областях мозга будет способствовать

возникновению определенных аспектов зависимости, таких как пристрастие, абстиненция и, возможно, самое главное — рецидив. Зависимость не возникает мгновенно при воздействии наркотиков. Она включает множественные сложные нейронные адаптации, которые развиваются во времени от часов до дней и месяцев.

Вызывающие привыкание наркотики формируют или изменяют синаптическую пластичность во многих ключевых областях мозга, связанных с зависимостью [48], и эти синаптические модификации имеют важные поведенческие последствия. Пристрастия к различным классам веществ, которыми злоупотребляют, имеют общие важные механизмы мозга. Выявление этих механизмов улучшит способность врачей лечить и предотвращать эти часто разрушительные расстройства, а также другие связанные с ними виды поведения, такие как азартные игры.

3. Зависимость и обучение

Синаптическая пластичность необходима для нейроадаптации, возникающей в результате широкого спектра внешних раздражителей. Поэтому было привлекательно выдвинуть гипотезу, что наркотики вызывают долгосрочные изменения в поведении, изменяя синаптическую

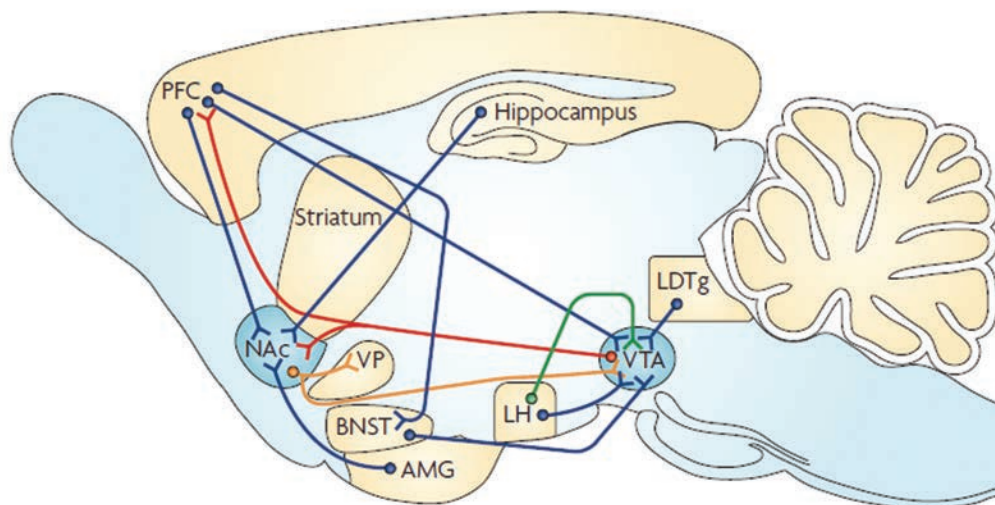


Рис. 1. Упрощенная схема мезолимбической дофаминовой системы в мозге крысы с выделением основных входов в прилежащее ядро (NAC) и вентральную область покрышки (VTA) (глутаматергические проекции — синий; дофаминергические проекции — красный; ГАМКергические проекции — оранжевый; орексинергические проекции — зеленый). Глутаматергические синапсы возбуждают постсинаптические нейроны, а ГАМКергические синапсы ингибируют постсинаптические нейроны. Высвобождение дофамина оказывает более сложные модулирующие эффекты. Высвобождение дофамина из нейронов VTA увеличивается в ответ на введение всех наркотиков [38–43, 46]. Эти нейроны также срабатывают в ответ на новизну, и их паттерны возбуждения могут кодировать предсказание, сигнализирующее о ценности вознаграждения за стимул по сравнению с его ожидаемой ценностью [47]. AMG — миндалевидное тело; BNST — ядро терминальной полоски; LDTg — латеродорсальное ядро покрышки; LH — латеральный гипоталамус; VP — вентральный паллидум; PFC — префронтальная кора

Fig. 1. Simplified diagram of the rat brain's mesolimbic dopamine system, highlighting the main entrances to the nucleus accumbens (NAC) and ventral tegmental area (VTA) (glutamatergic projections — blue; dopaminergic projections — red; GABAergic projections — orange; orexinergic projections — green). Glutamatergic synapses excite postsynaptic neurons, whereas GABAergic synapses inhibit them. The modulating effects of dopamine release are more complex. Dopamine release from VTA neurons increases in response to all narcotic drugs [38–43, 46]. These neurons are also activated in response to novelty, and their excitation patterns can encode a prediction signaling a stimulus's reward value versus its expected value [47]. AMG — amygdaloid body; BNST — bed nucleus of the stria terminalis; LDTg — laterodorsal tegmental nucleus; LH — lateral hypothalamus; VP — ventral pallidum; PFC — prefrontal cortex

функцию и пластичность в соответствующих мозговых цепях. Тем более что данные различных поведенческих экспериментов с наркотиками, вызывающими зависимость, выявили участие специфических сигнальных молекул, уже идентифицированных как ключевые игроки в LTP и LTD в других синапсах [43].

Действительно, накапливающиеся данные связывают различные поведенческие модели ключевых особенностей зависимости с синаптической пластичностью в областях мозга, которые формируют подкрепление и вознаграждение. Исследования, демонстрирующие, что блокирование рецепторов N-метил-D-аспарата (NMDAR) может сократить развитие вызванных наркотиками поведенческих адаптаций в определенных моделях зависимости, были в числе первых признаков того, что вызывающие привыкание наркотики могут иметь доступ к тем же процессам, которые используются для хранения полученной информации. Например, блокада NMDAR, которая, как известно, предотвращает многие формы LTP и LTD в других областях мозга [49], также предотвращает обусловленное предпочтение места, поведенческую сенсibilизацию и самостоятельный прием наркотиков [50–54].

Зависимость является отличительной чертой опиатной зависимости (аддикции) и определяется появлением соматических и аффективных признаков отмены. NAC объединяет дофаминергические и глутаматергические входы для обеспечения положительных и отталкивающих свойств опиатов. Данные свидетельствуют, что зависимость от глутаматного AMPA-рецептора синаптическая пластичность в NAC лежит в основе аспектов зависимости [55].

Дофаминергические проекции, возникающие в VTA, имеют решающее значение для обучения с вознаграждением и, следовательно, поведения, связанного со злоупотреблением наркотиками [46, 56, 57]. Животные модели кокаиновой зависимости характеризуются компульсивным поиском наркотиков и их приемом даже после длительных периодов отмены [58, 59].

Центральная гипотеза состоит в том, что эти фенотипы влечения отражают более сильную побудительную мотивацию к наркотику [60], опосредованную потенциацией глутаматергических синапсов на дофаминовых нейронах VTA [48]. Например, дофаминовые нейроны VTA демонстрируют транзиторное, зависимое от NMDA-рецептора (NMDAR) увеличение тока, опосредованного AMPA-рецептором (AMPA) после однократной или повторной инъекции кокаина [61, 62]. Точно так же было показано, что кокаин облегчает экспериментальную индукцию долговременной потенциации (LTP) и повышает чувствительность дофаминовых нейронов к введению AMPA [63].

AMPA-рецепторы, содержащие GluA1, имеют особый характер экспрессии после воздействия кокаина: они активируются после острого, но не хронического самостоятельного приема кокаина, однако период отмены может снова вызвать активацию GluA1-AMPA [64–66].

Было показано, что введение конкурентного AMPA-антагониста LY293558 ослабляет поведенческую сенсibilизацию к морфину [67–69]. Предварительное лечение этим AMPA-антагонистом также блокирует многие симптомы отмены морфина [70, 71]. После предварительного лечения LY293558 наблюдалось значительное уменьшение возникновения корчей, тряски мокрой собаки, стереотипных движений головы, слезотечения, слюноотделения, диареи и жевания. Симптомы отмены морфина, ослабляемые антагонизмом к AMPA-рецепторам, сходны, но не такие, как симптомы, ослабляемые антагонизмом к NMDA-рецепторам. Кроме того, антагонисты AMPA не вызывают побочных эффектов, подобных PCP (фенциклидин), и, таким образом, могут быть полезны для лечения симптомов отмены опиатов у людей [72].

4. Воздействие наркотиков запускает LTP в VTA

Все классы наркотиков, вызывающих зависимость, увеличивают высвобождение дофамина (DA) в NAC [46], указывая на то, что мезолимбическая система DA необходима для наркозависимости [38–43, 60, 73, 74].

Основным типом клеток в VTA являются дофаминергические нейроны, которые получают возбуждающие импульсы от префронтальной коры (PFC), латеродорсального ядра покрышки и латерального гипоталамуса [75]. Дофаминергические нейроны ингибируются локальными интернейронами, которые генерируют ответы, опосредованные рецептором ГАМК, а также ГАМКергическими проекциями от NAC и вентрального паллидума. Сами нейроны VTA DA обеспечивают основные проекции NAC и PFC. Целых 35 % нейронов VTA являются ГАМКергическими, и в дополнение к обеспечению местного торможения эти нейроны также проецируются на NAC и PFC (см. рис. 1). Между нейронами в VTA и проекционными мишенями существуют точные анатомические отношения. Например, возбуждающие входы от PFC формируют синапсы на дофаминергических нейронах VTA, которые проецируются обратно на префронтальную кору, но не на соседние дофаминергические клетки в VTA, которые проецируются на NAC [76].

При изучении вопроса, могут ли наркотики вызывать синаптическую пластичность в VTA, было важно установить, что такие явления, как LTP и LTD, действительно происходят в синапсах VTA. Исследования показали, что возбуждающие синапсы на VTA DA-клетках экспрессируют форму NMDAR-зависимых LTP [77–80], а также LTD, для которой неожиданно требуются потенциалзависимые Ca-каналы, а не NMDARs [81, 82].

Эти результаты подготовили почву для исследования, в котором напрямую проверялось, приводит ли введение *in vivo* вызывающего привыкание наркотика к долгосрочным изменениям в возбуждающих синапсах на VTA DA-нейронах [62]. Чтобы контролировать изменения силы возбуждающих синапсов, исследователи измерили отношение AMPAR-опосредованных возбуждающих постсинаптических токов (EPSC) к NMDAR-опосредованным EPSC

(соотношение AMPAR/NMDAR) и обнаружили, что однократное воздействие кокаина вызывало значительное увеличение этого отношения в VTA DA-клетках при изменении через 24 ч в срезах головного мозга.

Дополнительные анализы показали, что это вызванное кокаином изменение, как и NMDAR-зависимая LTP, было связано с активацией AMPAR и потенциально общими механизмами с синаптически вызванной LTP, индуцируемой VTA. Кроме того, эта вызванная лекарственным средством LTP предотвращалась, когда животных предварительно лечили антагонистом NMDAR. Эти результаты подтверждают гипотезу, что воздействие кокаина *in vivo* вызывает LTP в возбуждающих синапсах VTA DA-нейронов.

Очевидный, но важный вопрос заключается в том, вызывают ли другие наркотики такую же синаптическую модификацию. Обнаружение того, что применение никотина может вызывать LTP в возбуждающих синапсах VTA DA [79], согласуется с этой идеей. Дальнейшие эксперименты показывают аналогичное усиление отношения AMPAR/NMDAR через 24 ч после введения *in vivo* различных вызывающих привыкание наркотиков, включая амфетамин, морфин, этанол и никотин [83].

Повышенное отношение может быть обнаружено в течение двух часов после воздействия амфетамина *in vivo*, как и ожидалось, если LTP является основным механизмом [84]. Важно отметить, что введение широко используемых препаратов, не вызывающих привыкания (флуоксетин и карбамазепин), не изменило соотношение AMPAR/NMDAR [83]. Кроме того, не наблюдалось изменений в соотношении AMPAR/NMDAR в синапсах гиппокампа или в возбуждающих синапсах на ГАМКергических клетках VTA, что указывает на то, что эффект кокаина на синапсы VTA DA-клеток был специфичным [62].

Обнаружение повышенных показателей соотношения AMPAR/NMDAR после введения нескольких различных классов наркотиков с различными молекулярными мишенями и различными поведенческими профилями предполагает, что эта синаптическая адаптация (то есть LTP в возбуждающих синапсах на VTA DA-нейронах) может быть непосредственно связана с аддиктивными свойствами этих соединений.

Исследования, рассмотренные выше, предоставляют убедительные доказательства, что наркотики взаимодействуют с механизмами синаптической пластичности в VTA DA-нейронах. Фактически, введение амфетамина *in vivo* не только вызывает LTP в возбуждающих синапсах VTA, но также блокирует LTD в тех же синапсах при воздействии на срезы, эффект, который может способствовать его потенцирующему действию [81].

Имеют ли эти синаптические адаптации какие-либо поведенческие последствия? Стандартный способ решения этой проблемы состоит в том, чтобы изучить поведение мутантных мышей, у которых отсутствуют соответствующие формы синаптической пластичности в VTA, и исследовать их на наличие поведенческих дефицитов. Текущие модели

NMDAR-зависимой LTP подтверждают идею, что вставка AMPAR, содержащих GluA1, является ранним необходимым шагом в экспрессии LTP [85]. Кроме того, сверхэкспрессия субъединиц GluA1 в VTA вызвала сенситивизированные поведенческие реакции на морфин [86].

Таким образом, были изучены электрофизиологические и поведенческие эффекты воздействия кокаина на мутантных мышей, лишенных GluA1 [87]. Введение кокаина или острого стресса мышам с нокаутом GluA1 не увеличивало соотношение AMPAR/NMDAR, измеренное через 24 ч, демонстрируя критическую роль этой субъединицы AMPAR в VTA LTP. Хотя у мутантных животных по-прежнему развивалась локомоторная сенситивизация к кокаину, условное предпочтение места кокаину отсутствовало, как и их обусловленное повышение двигательной активности при помещении в бокс для активности, в котором они ранее принимали кокаин [87]. Эти результаты согласуются с идеей, что индуцированная лекарствами LTP возбуждающих синапсов на VTA DA-нейронах может быть необходима для приписывания мотивационного значения опыту употребления наркотиков.

Результаты исследований дают убедительные доказательства, что злоупотребление наркотиками или стресс вызывают потенциацию возбуждающих синапсов на дофаминовых нейронах VTA. Однако ясно, что одна только эта синаптическая адаптация не предсказывает, что последует привыкание. Зависимость редко возникает после, например, однократного воздействия никотина или алкоголя, однако однократное воздействие любого из этих препаратов потенцирует синапсы на VTA DA-нейронах [83]. Более того, единичный острый стресс не приводит к наркомании, несмотря на то, что этот опыт также потенцирует синапсы VTA [83]. Вместо этого эксперименты предполагают, что LTP в возбуждающих синапсах на VTA DA-нейронах, вызванный приемом одного наркотика или стрессом, способствует ранней нейронной адаптации, которая необходима для последующего развития зависимости.

5. Ca²⁺-проницаемые AMPA-рецепторы при наркомании

Большинство AMPAR являются гетеромерами по крайней мере двух различных субъединиц AMPAR, включая GluA2, и, следовательно, мало проницаемы для Ca²⁺ [88]. Однако AMPAR, лишенные GluA2, такие как гомомерные рецепторы GluA1, являются Ca²⁺-проницаемыми и, следовательно, могут инициировать Ca²⁺-запускаемые внутриклеточные сигнальные каскады способом, аналогичным NMDAR. Основываясь на драматических поведенческих изменениях, вызванных сверхэкспрессией GluA1 в VTA DA-нейронах, было высказано предположение, что увеличение количества синаптических Ca²⁺-проницаемых AMPAR играет важную роль в развитии поведенческой сенситивизации [89].

Электрофизиологические данные из препаратов коры и гиппокампа показали, что GluA2-отсутствующие AMPAR могут фактически встраиваться в потенцированные синапсы, которые ранее экспрессировали GluA2-содержащие AMPAR [90–92]. Точно так же было высказано предположение, что вставка AMPAR без GluA2 происходит в синапсах на дофаминовых нейронах VTA после введения кокаина *in vivo*.

Воздействие наркотиков вызывает различные формы синаптической пластичности в областях мозга, связанных с вознаграждением и мотивацией, особенно в NAC и VTA [44, 45, 93]. В дофаминовых нейронах VTA, которые проецируются на NAC, однократное воздействие кокаина, например, изменяет передачу возбуждения, способствуя встраиванию GluN3A-содержащих NMDAR, вызывая последующее переключение с Ca-непроницаемых AMPAR (Cl-AMPA) на Ca-проницаемые AMPAR (CP-AMPA) и последующую потенциацию синаптических токов [94, 95].

Увеличение распространенности CP-AMPA также наблюдается в нейронах среднего шипа оболочки NAC после отказа от кокаина [96, 97]. В обоих случаях считается, что повышенное возбуждение нейронов способствует усилению поведения, связанного с наркотиками.

Включение Ca²⁺-проницаемых AMPAR в дофаминовые нейроны VTA связано с измененными правилами индукции синаптической пластичности в VTA. В VTA контрольных мышей индукция LTP зависит от активации NMDAR; тогда как у мышей, получавших кокаин, LTP не зависит от NMDAR, но зависит от проникновения Ca²⁺ через проницаемые для Ca²⁺ AMPAR [98]. Таким образом, введение кокаина в VTA индуцирует изменения основных свойств возбуждающих синапсов, а также закономерностей индукции, зависимой от активности синаптической пластичности.

В средних шипиковых нейронах (MSN) NAC требуется расширенный доступ к самостоятельному введению кокаина для повышения уровней проницаемых для Ca²⁺ AMPAR. В отличие от быстрого (в течение 3 ч) введения проницаемого для Ca²⁺ AMPAR в VTA после однократной инъекции кокаина [99], повышение уровней для Ca²⁺-проницаемого AMPAR в NAC впервые обнаруживается примерно через 1 мес. после прекращения самостоятельного приема кокаина с расширенным доступом [96, 100, 101]. Спустя 42–47 дней отмены AMPAR-опосредованные EPSC демонстрируют внутреннюю ректификацию и чувствительность к Ca²⁺-проницаемому блокатору AMPAR Napsm в средних шипиковых нейронах NAC [96]. На 45-й день отмены введение Napsm в NAC до стимулированного поиска кокаина приводит к снижению выраженности индуцированного сигналом поиска кокаина [96], что свидетельствует о том, что включение Ca²⁺-проницаемой AMPAR в NAC опосредует поиск наркотиков в течение этого времени отмены.

И в VTA, и в NAC активация метаботропных глутаматных рецепторов группы 1 (mGluR1/5) приводит к скоординированному удалению проницаемых для Ca²⁺ AMPAR с высокой

проводимостью и их замене непроницаемыми для Ca²⁺ AMPAR с более низкой проводимостью, что приводит к синаптической депотенциации. В дофаминовых нейронах VTA активация mGluR1 агонистом DHPG в срезах мышей, получавших кокаин, или внутривентрикулярная инъекция mGluR1-позитивного модулятора через 24 ч после инъекции кокаина быстро удаляет Ca²⁺-проницаемые AMPAR и заменяет их GluA2-содержащими AMPAR [94, 102]. Агонист mGluR1/5 DHPG обращает вспять аномальное накопление Ca²⁺-непроницаемых AMPAR в NAC крыс, которые перенесли более 45 дней отмены самостоятельного приема кокаина длительного доступа [103]. Удаление Ca²⁺-непроницаемых AMPAR восстанавливает нормальную передачу и может быть терапевтически полезным при лечении зависимости. Таким образом, активация mGluR1/5 агонистами или положительными аллостерическими модуляторами в VTA и NAC может быть потенциальной терапевтической мишенью при зависимости.

В статье H. Ruan и W.-D. Yao [104] показано, что потеря метаботропного глутаматного рецептора (mGluR), зависимая от долговременной депрессии (LTD), и накопление синаптических Ca²⁺-проницаемых AMPA-рецепторов после воздействия наркотиков являются важными механизмами, лежащими в основе тяги к наркотикам и рецидивов.

Повышение уровня синаптического дофамина, особенно в оболочке прилежащего ядра, является критическим начальным ответом для кодирования положительного эффекта наркотика и обеспечения развития ассоциативного обучения, которое имеет решающее значение для поиска наркотиков, выражающегося в ответе на стимулы, которые связаны с вознаграждающим эффектом наркотика. После многократного периодического воздействия большинства психостимулирующих препаратов эта дофаминовая реакция становится сенсibilизированной [105], и она может лежать в основе предпочтительного внимания к наркотикам, вызывающим злоупотребление, по сравнению с другими естественными подкрепляющими средствами.

Прилежащее ядро также получает глутаматергические сигналы от префронтальной коры и миндалевидного тела [106]. Таким образом, в прилежащем ядре происходят конвергентные входы дофамина и глутамата, которые модулируют реакцию на психостимулирующие препараты. Увеличение вырабатываемого лекарством DA в гиппокампе и миндалевидном теле также усиливает взаимосвязь между реакцией и доставкой лекарственного подкрепления; то есть обучение ассоциациям «стимул–вознаграждение». Кроме того, дофаминергические нейроны среднего мозга проецируются на участки коры, а пирамидальные нейроны mPFC посылают глутаматергические проекции в вентральную область покрышки, прилежащее ядро и миндалина [107, 108], дополнительно модулируя эти нейрохимические процессы. Повышение дофамина в префронтальной, передней поясной и орбитофронтальной областях влияет на когнитивный контроль и исполнительные функции посредством модуляции глутаматергических входов в лимбические области.

Была продемонстрирована роль AMPA-рецепторов и пластичности в патологическом поиске наркотиков, характерном для перехода от употребления наркотиков к злоупотреблению ими [109, 110]. Рецепторы AMPA были локализованы в ГАМКергических средних шипиковых нейронах (MSN), которые составляют большую часть клеток прилежащего ядра. Важная роль этих рецепторов была первоначально определена локальными инъекциями AMPA [32, 111] или антагонистов AMPA-рецепторов [111, 112], которые соответственно стимулировали или ингибировали поиск наркотика после прекращения процедуры интенсивного самовведения кокаина.

Механизм, лежащий в основе пластичности, вызванной лекарствами, был изучен с использованием ряда поведенческих и нейрхимических тестов. Эти исследования показали постоянное увеличение рецепторов AMPA, в которых отсутствует субъединица GluA2, тем самым увеличивая проводимость, а также индуцируя каскад кальций-зависимой передачи сигналов. С развитием компульсивного поиска наркотиков экспрессия рецепторов AMPA в MSN в прилежащем ядре увеличивалась [96, 100], и было высказано предположение, что этот процесс отражает вставку рецепторов AMPA в синапсы, тем самым увеличивая поверхностную экспрессию этих рецепторов [109, 113, 114].

Индукцированное лекарственным средством усиление регуляции проницаемых для кальция AMPA-рецепторов заметно увеличивает ответ на глутамат, возникающий из прелимбических афферентов и высвобождаемый в прилежащем ядре. Поскольку наркотики, вызывающие злоупотребление, повышают уровень синаптического дофамина намного сильнее, чем тот, который вырабатывается после других естественных подкреплений (например, еда), отношения «стимул–реакция» усваиваются предпочтительно и с большей готовностью [115].

Зависимость рассматривается как опосредованная глутаматом дезадаптивная нейропластичность, которая частично регулируется активностью CP-AMPA. Представляло интерес выяснить вклад CP-AMPA в склонность к алкоголю. Было показано, что активность CP-AMPA и перенос GluA1 в базолатеральное миндалевидное тело регулируют оперантное алкогольное самовведение [116]. Авторы оценили активность CP-AMPA в базолатеральном миндалевидном теле (BLA) как потенциальной мишени алкоголя, регулирующей прием алкоголя у мышей C57BL/6J. Оперативное самовведение подслащенного алкоголя увеличивало частоту спонтанных EPSC в нейронах BLA, которые проецируются в прилежащее ядро, по сравнению с контрольной группой сахарозы, соответствующей поведению, что указывает на специфическую для алкоголя активацию синаптической активности. Применение в ванне антагониста CP-AMPA NASPM (1-нафтилацетилспермин) уменьшало вызванную амплитуду EPSC только у мышей, которые самостоятельно принимали алкоголь, что указывает на индуцированную алкоголем синаптическую вставку CP-AMPA в проекционные нейроны BLA.

Более того, вливание NASPM в BLA дозозависимо снижало скорость оперантного самоприема алкоголя, что является прямым доказательством того, что CP-AMPA регулирует алкогольное подкрепление. Фармакотерапевтическое воздействие на эти механизмы дезадаптивной нейропластичности может помочь в медикаментозном лечении расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

В опытах на морфин-зависимых крысах была исследована роль GluA1-содержащих AMPAR в NAC и показано, что рецепторы AMPA прилежащего ядра необходимы для негативных аффективных состояний, вызванных морфиновой абстиненцией у крыс [117]. Микроинъекция антагониста AMPAR NBQX в оболочку NAC морфин-зависимых крыс предотвращала вызванное налоксоном условное отвращение к месту и снижение чувствительности к вознаграждению за стимуляцию мозга, но не влияла на признаки соматической отмены. С помощью подхода перекрестного связывания белков было показано, что соотношение поверхность/внутриклетка NAC GluA1, но не GluA2, увеличивалось при обработке морфином, что свидетельствует о постсинаптической вставке AMPAR, лишенных GluA2. В соответствии с этим NASPM, антагонист GluA2-дефицитных AMPAR, ослаблял вызванное налоксоном снижение чувствительности к вознаграждению за стимуляцию мозга. Налоксон снижал поверхностное/внутриклеточное соотношение и уровни NAC GluA1 синаптической мембраны у морфин-зависимых крыс, что свидетельствует о компенсаторном удалении AMPAR из синаптических зон.

В совокупности эти данные показывают, что хронический прием морфина увеличивает синаптическую доступность GluA1-содержащих AMPAR в NAC, что необходимо для запуска негативно-аффективных состояний в ответ на налоксон. Активация нейронов NAC вызывает острые аверсивные состояния и повышает вероятность того, что избирательное ингибирование передачи AMPA в NAC может иметь терапевтическое значение при лечении зависимости.

Таким образом, хронический прием морфина увеличивает вставку AMPA GluA2-отсутствующих рецепторов в NAC и потенцирует AMPAR-опосредованную передачу [118]. Сходным образом системное введение антагониста AMPAR крысам или генетическая делеция субъединицы GluA1 AMPAR у мышей уменьшает соматические признаки отмены морфина [71, 119].

Была проверена гипотеза, что активация AMPAR в NAC необходима для негативных аффективных состояний, вызванных отменой морфина. Крыс сделали морфин-зависимыми путем подкожной имплантации морфина, и были измерены эффекты микроинъекций внутри оболочки NAC антагониста AMPAR NBQX на вызванное налоксоном условное отвращение к месту, снижение вознаграждения за стимуляцию мозга и соматические признаки отмены. Исследование было проведено на оболочке NAC, поскольку эта область играет решающую роль в вознаграждении и отвращении к наркотику [120–122].

Результаты показали, что GluA1-опосредованная передача глутамата AMPAR в оболочке NAC необходима для негативных аффективных, но не соматических признаков отмены морфина у крыс. Введение селективного антагониста AMPAR NBQX непосредственно в оболочку NAC морфин-зависимых крыс ослабляло индуцированное налоксоном условное отвращение к месту и индуцированное налоксоном снижение вознаграждения за стимуляцию мозга. Были предоставлены биохимические доказательства того, что хроническое воздействие морфина увеличивает экспрессию GluA1 (но не GluA2) на клеточной поверхности субъединиц AMPAR в NAC, что предполагает синаптическую вставку AMPAR без GluA2 и постсинаптический механизм синаптической потенциации [117]. В соответствии с этим введение GluA2-лишенным морфин-зависимым крысам антагониста AMPAR NASPM ослабляло индуцированное налоксоном снижение вознаграждения за стимуляцию мозга.

Блокада AMPAR не влияла на выраженность симптомов соматической абстиненции, что позволяет предположить, что AMPA-передача в оболочке NAC избирательно модулирует цепи, участвующие в аффективных и мотивационных компонентах абстиненции. Результаты согласуются с недавним исследованием на мышах, которое показало, что хроническое индуцированное морфином усиление AMPAR-опосредованной передачи в NAC необходимо для симптомов отмены морфина [118]. Вместе с данными о том, что микроинъекция AMPA внутри NAC вызывала отвращение к месту у независимых крыс, эти данные согласуются с литературой, демонстрирующей, что нейроны NAC активируются в ответ на аверсивные стимулы и ингибируются в ответ на вознаграждающие стимулы [123–125].

Полученные в исследованиях данные свидетельствуют, что GluA1 в NAC способствует возникновению аверсивных состояний [126, 127] и что трафик AMPAR играет важную роль в опиоидной зависимости [118, 128]. Обнаружение того, что повышенная передача AMPAR в оболочке NAC способствует аффективным, но не соматическим признакам отмены морфина, дополняет предыдущие исследования, показывающие, что возобновление поиска кокаина и героина зависит от повышенного высвобождения глутамата в NAC [129–131], увеличивая вероятность того, что активация AMPAR в NAC может вызывать аверсивные состояния, мотивирующие поиск наркотиков. Манипуляции, снижающие передачу NAC AMPAR, могут быть полезным подходом к лечению негативных аффективных состояний, которые способствуют поддержанию опиатной зависимости у людей.

Таким образом, регулируемое синаптическое включение Ca^{2+} -проницаемых AMPAR необходимо для экспрессии LTP, и избыточная экспрессия Ca^{2+} -проницаемых AMPAR вовлечена в патологию наркомании. Детальное понимание специфических правил переноса, определяющих,

когда и где экспрессируются Ca^{2+} -проницаемые AMPAR, имеет как физиологическое, так и патологическое значение и может выявить потенциальные терапевтические мишени для разработки новых терапевтических средств для лечения заболеваний головного мозга, патогенез которых включает изменения в экспрессии Ca^{2+} -проницаемых AMPAR.

6. ИЭМ-1460 как перспективный препарат для лечения аддикции

В отделе нейрофармакологии Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) был синтезирован новый глутаматный блокатор ИЭМ-1460 (рис. 2) [132, 133], который вошел в мировые каталоги (Toxcris и др.) под шифром «IEM-1460» в следующей формулировке: «Селективный блокатор открытых каналов AMPA-рецепторов, который блокирует Ca^{2+} -проницаемые рецепторы мозга, лишенные GluR2-субъединицы, более эффективно, чем содержащие GluR2-субъединицу (значения IC_{50} составляют 2,6 и 1102 мкМ, соответственно). Противосудорожное средство *in vivo*» (позже термин «GluR2» заменили на «GluA2»).

Но у ИЭМ-1460 есть и другие свойства, не указанные в каталогах. ИЭМ-1460 — это селективный блокатор GluA1 и Н-холинорецепторов (в одних и тех же дозах в опытах на животных), причем на никотиновые рецепторы симпатических ганглиев, в отличие от известных ганглиоблокаторов, ИЭМ-1460 действует весьма слабо. Например, в опытах на собаках ИЭМ-1460 практически не влиял на кровяное давление [134]. И еще одно свойство ИЭМ-1460 — способность прямо активировать AMPA-рецепторы пирамид, содержащие GluA2 AMPA-рецепторы [135].

Таким образом, это единственный в своем роде препарат, парадоксальным образом сочетающий в себе свойства блокатора GluA1 и активатора GluA2 AMPA-рецепторов и к тому же обладающий свойствами нейронального Н-холинорецептора, что в сочетании с первыми двумя свойствами еще более усиливает интерес к нему.

Что значит сочетание трех этих свойств в одном препарате с точки зрения влияния на наркозависимость? Для лучшего понимания проблемы попробуем вычлнить роль каждого из свойств, составляющих спектр его активности.

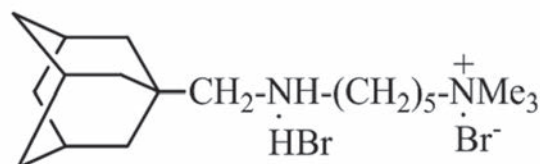


Рис. 2. Глутаматный блокатор ИЭМ-1460

Fig. 2. Glutamate blocker IEM-1460

6.1. ИЭМ-1460 как избирательный GluA1 AMPA блокатор

Стимуляция AMPA- и NMDA-рецепторов глутаматом, вызывающая активацию адренергических нейронов голубого пятна (*Locus ceruleus*) и дофаминергических нейронов VTA и NAC, играет ведущую роль в развитии синдрома отмены опиатов и развитии поведенческой сенситизации к опиатам. При аддикции и при отказе от наркотиков растет число GluA1 AMPA рецепторов и падает доля GluA2 AMPA рецепторов в VTA и NAC [71, 89, 93, 104, 116–119].

Блокаторы AMPA рецепторов более эффективно, чем NMDA блокаторы (мемантин), подавляют активацию нейронов VTA и NAC глутаматом, вызванную развитием аддикции к опиатам, и поэтому лучше, чем мемантин, устраняют синдром отмены опиатов, поведенческую сенситизацию к опиатам и рецидив [70]. Кроме того, AMPA блокаторы подавляют самостимуляцию и самовведение у наркотизированных крыс [48]. Причем во всех этих случаях блокаторы AMPA рецепторов более эффективно, чем NMDA блокаторы, устраняют нейродегенеративные изменения нейронов указанных структур, а также нейронов гиппокампа и коры, вызванные токсическим действием глутамата в условиях аддикции к опиатам. Антагонисты NMDA не могут быть клинически полезны для снятия эффектов опиатов из-за их побочных эффектов, но антагонисты AMPA могут принести большую пользу для облегчения симптомов отмены опиатов у людей [70].

Существенным недостатком давно известных AMPA блокаторов является их неселективность, ведущая к одновременному блоку GluA2 рецепторов пирамид и GluA1 рецепторов ГАМК-интернейронов гиппокампа и коры. Блок GluA2 пирамид, как правило, преобладает в действии известных AMPA блокаторов (NBQX, CNQX, GYKI 52466, перампанел) и ведет к угнетению когнитивных функций, локомоции, исследовательской активности. Спермин, природный полиаминный агонист (проявляющий также свойства AMPA-блокатора), вызывает селективный блок GluA1 рецепторов интернейронов и в отличие от неселективных AMPA-блокаторов вызывает улучшение памяти и обучения, активацию двигательной и исследовательской активности, однако активность спермина на 2 порядка ниже активности ИЭМ-1460 [136].

Абстинентный синдром и аддикция ведут к значительному увеличению доли GluA1 и уменьшению доли GluA2 субъединицы не только в пирамидах коры и гиппокампа, но и в нейронах VTA и NAC. В этих условиях было бы целесообразно использовать для лечения аддикции спермин как природный селективный антагонист GluA1 рецепторов. Однако спермин, в отличие от известных AMPA блокаторов, слабо устраняет токсические эффекты каината на пирамиды и усиливает токсическое действие глутамата на NMDA рецепторы пирамид, VTA и NAC, и поэтому, несмотря на хороший мнемотропный эффект, спермин не имеет перспектив в лечении лекарственной зависимости.

ИЭМ-1460, блокирующий, подобно спермину, только GluA1 AMPA-рецепторы, имеет принципиальное преимущество перед известными неизбирательными AMPA-блокаторами. В отличие от спермина ИЭМ-1460 вызывает полный блок GluA1 AMPA рецепторов и обладает высокой нейропротекторной активностью [137–146].

6.2. ИЭМ-1460 как блокатор нейрональных Н-холинорецепторов

ИЭМ-1460 является избирательным блокатором парасимпатических ганглиев [134], включающих в себя никотиновые рецепторы $\alpha 3\beta 4$ -типа [147–149]. Именно $\alpha 3\beta 4$ -Н-холинорецепторы находятся в пресинапсах интернейронов и пирамид, их активация вызывает массивный выброс эндогенного глутамата, что ведет, в частности, к развитию судорог через активацию в первую очередь GluA1 AMPA рецепторов в постсинапсах интернейронов и пирамид.

Установлено, что в пресинапсах интернейронов в основном находятся $\alpha 3\beta 4$ -Н-холинорецепторы [150, 151]. Этим, видимо, и объясняется тот факт, что только этот тип стимуляции вызывал выброс глутамата [152, 153].

В работах S.D. Glick и соавт. [154, 155] было доказано, что более селективные, чем мекамилламин и ибобаин, блокаторы $\alpha 3\beta 4$ -Н-холинорецепторов максимально эффективно подавляют самостимуляцию и самовведение кокаина, амфетамина, морфина, никотина и других наркотических веществ, ослабляют поведенческую сенсibilизацию к ним, а также подавляют толерантность и устраняют синдром отмены наркотика.

Поскольку ИЭМ-1460 весьма эффективно блокирует Н-холинорецепторы ганглионарного типа (содержащие преимущественно $\alpha 3\beta 4$ -субъединицу), а также устраняет судороги и аналгезию, вызванную никотином в опытах на целом животном [137, 156], можно ожидать, что блокирующее действие ИЭМ-1460 на пресинаптические $\alpha 3\beta 4$ -Н-холинорецепторы в окончаниях глутаматергических нейронов в NAC будет важным компонентом его потенциального антиаддиктивного действия.

6.3. ИЭМ-1460 — позитивный модулятор AMPA-рецепторов пирамид, содержащих GluA2 AMPA-рецепторы

ИЭМ-1460 проявил свойства как NMDA, так и AMPA позитивного модулятора. Он является прямым агонистом GluA2 AMPA-рецепторов на пирамидах [135], а также усиливает ВПСП в пирамидах вследствие блока GluA1 AMPA-рецепторов в интернейронах, подобно полиаминному агонисту спермину [133, 157, 158].

Таким образом, имеет место двойное облегчающее влияние как спермина, так и ИЭМ-1460 на передачу в пирамидах: блок AMPA-рецепторов в интернейронах и прямая активация AMPA- и NMDA-рецепторов пирамид.

Это весьма важно для формирования длительной потенциации, а следовательно, для улучшения памяти и обучения под действием ИЭМ-1460 и спермина, что получило экспериментальное подтверждение [159].

Опыты на целом животном подтвердили свойства ИЭМ-1460 как полиаминного агониста [136]. В экспериментах на интактных крысах и мышах установлено, что как природный агонист полиаминового участка связывания спермина, так и ИЭМ-1460 усиливают аналгезию и судороги, вызванные NMDA, и устраняют аналгезию, вызванную никотином и каином. Аркаин, конкурентный полиаминовый антагонист, в одной и той же дозе устраняет как активирующие, так и блокирующие эффекты спермина и ИЭМ-1460. Полагают, что ИЭМ-1460, подобно спермину, является агонистом полиаминового участка связывания NMDA, AMPA/каиноматного и никотинового рецепторов. Активность ИЭМ-1460 на два порядка выше активности спермина [136].

В модели отдергивания хвоста (tail-flick) у крыс было показано, что сочетание стимуляции полиаминного сайта NMDA-рецепторов и блокады AMPA-рецепторов, вызванное системным введением ИЭМ-1460, потенцирует анальгезирующее действие очень малых доз анальгина и фентанила ($1/_{120}^{-1}/_{150}$ минимальной эффективной дозы, МЭД) до уровня максимальных эффектов, вызываемых МЭД анальгина и фентанила при самостоятельном применении. Этот потенцирующий эффект ИЭМ-1460 полностью снимается полиаминным антагонистом аркаином. Комбинированное внутримышечное введение фентанила с ИЭМ-1460 и спермином в пороговых дозах уменьшает МЭД фентанила в составе комбинации с ИЭМ-1460 в 150 раз, а в составе комбинации со спермином в 15 раз [139]. В связи с этим возникает перспектива уменьшения клинически используемых доз фентанила, анальгина и других анальгетиков при комбинированном введении с GluA1 AMPA-блокаторами типа ИЭМ-1460 или ИЭМ-2131.

В отличие от спермина, природного AMPA-блокатора, ИЭМ-1460 вызывает полный блок GluA1 AMPA-рецепторов, и можно ожидать, что он будет более эффективно, чем спермин, устранять стимулирующее влияние глутамата при аддикции. Известно, что при аддикции к опиатам увеличивается число GluA1 и уменьшается число GluA2 AMPA-рецепторов в ВТА и NAC [48, 160]. Поэтому ИЭМ-1460, сочетающий в себе свойства блокатора GluA1 рецепторов и позитивного модулятора GluA2 AMPA-рецепторов, может более эффективно воздействовать на глутаматные механизмы аддикции, чем известные антагонисты AMPA-рецепторов (NBQX, CNQX, GYKI 52466, перампанел), подавляющие действие глутамата не только на GluA1 AMPA, но и GluA2 AMPA-рецепторы. Последнее, как отмечалось выше, приводит к нежелательным побочным эффектам.

Теперь, когда показан вклад в антинаркотическую активность каждого из трех эффектов ИЭМ-1460, можно перейти к обобщению. Уникальное сочетание в одной молекуле ИЭМ-1460 сразу три антинаркотических эффекта (GluA1 AMPA-блокирующего, Н-холиноблокирующего

и GluA2-стимулирующего действия) позволяет говорить о высоком антинаркотическом потенциале данного препарата. Другие лекарства с подобным набором свойств в терапии аддикции неизвестны. Подобное сочетание свойств в одном препарате должно было бы придать ему высокую эффективность и на других фармакологических тестах, что и подтвердилось на практике. ИЭМ-1460 существенно улучшает когнитивную функцию [159], устраняет дискинезию, вызванную леводопой [142, 143], а также МК- и фенциклидин-вызванную токсичность на соответствующих моделях шизофрении [141], предложен для лечения воспалительной боли, гипералгезии, диабетической невропатической боли [144, 145, 161], эпилепсии [137, 138, 140, 146, 156, 162], аддикции [163], для предотвращения вызванной шумом улитковой синаптопатии [164].

У данного препарата имеется еще одна особенность. ИЭМ-1460, содержащий четвертичную аммониевую Me_3N^+ -группу, равно эффективно ослабляет никотиновые судороги у мышей как при внутримозговом, так и при периферическом (в/бр) введении [137]. В отличие от ИЭМ-1460, известные Н-холинолитики, содержащие Me_3N^+ -группу (например, гексаметоний), при периферическом введении не влияют на тяжесть никотиновых судорог, так как Me_3N^+ -группа со стабильным (+) зарядом препятствует их прохождению через гематоэнцефалический барьер в мозг. Однако сам факт, что ИЭМ-1460 устраняет судороги, вызванные никотином и каином, говорит о том, что препарат обладает центральным Н-холиноблокирующим и антикаиноматным (GluA1-блокирующим) действием. Объяснение обнаруженного нами феномена заключается в том, что ИЭМ-1460 является не только Н-холинолитиком, но и полиаминным агонистом, способным увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера для полярных соединений, содействуя тем самым прохождению ИЭМ-1460 в мозг [137]. В связи с этим возможно потенцирование препаратом ИЭМ-1460 эффектов нейротрофинов, вводимых системно, так как ИЭМ-1460 должен, подобно спермину, повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера для них и, следовательно, усиливать ремиелинизацию, вызванную нейротрофинами.

Указанные свойства ИЭМ-1460 позволяют значительно расширить границы его возможного использования как в теоретических, так и в практических целях, в частности для выявления механизмов наркомании и методов ее лечения. При аддикции и особенно при отказе от наркотиков резко увеличивается количество GluA1 рецепторов в ВТА и NAC [70, 94, 165]. Имеются прямые доказательства того, что AMPA-блокаторы не только устраняют сенсibilизацию, толерантность и абстиненцию (синдром отмены) кокаина, опиатов, алкоголя, амфетамина, но и предупреждают релапс, вызванный повторным острым введением этих веществ [32, 33, 43, 70]. При этом антиаддиктивное действие AMPA-блокаторов более универсальное и более сильное, чем у NMDA-блокаторов и антагонистов DA-рецепторов.

7. Перспективы АМРА-антагонистов в лечении аддикции и других заболеваний

Несколько препаратов были предложены в качестве потенциальных антинаркотических средств, основанных на способности ограничивать действие глутамата на селективные рецепторы, в частности топирамат и акампрокат. Топирамат — противоэпилептическое средство, относящееся к классу сульфат-замещенных моносахаридов, производное фруктозы. Модулирует активность ГАМК_A-рецепторов, АМРА-антагонист [166]. Клинические результаты воздействия топирамата позволяют предположить, что он эффективен при лечении алкогольной зависимости, особенно в отношении снижения влечения к алкоголю [167] и усиления абстиненции [168], хотя имеются существенные ограничения его действия [169]. Топирамат также эффективен в снижении тяги к кокаину [170, 171]. Менее впечатляющие результаты были получены, когда пациенты с метамфетиновой зависимостью лечились топираматом [172].

Акампрокат — лекарственное средство, используемое при лечении алкоголизма [173]. При частом употреблении алкоголя в организме вырабатывается толерантность к нему как следствие подавления регуляции ГАМК_A-рецепторов. При прекращении употребления рецептор становится настолько нечувствительным, что приводит к синдрому физической зависимости. Акампрокат усиливает ГАМК_A-передачу, снижает выброс глутамата, а также защищает культивируемые клетки от эксайтотоксичности при алкогольном абстинентном синдроме [174]. Акампрокат используется уже более 30 лет, но поведенческая фармакология, связанная с его предполагаемыми антиаддикционными свойствами, все еще слабо изучена [175].

Как топирамат, так и акампрокат имеют тяжелые побочные эффекты и далеки от идеальных антиаддикционных лекарств. Следует отметить, что большая часть исследований эффективности лекарств, которые могут воздействовать через механизмы глутаматных рецепторов, проводилась на людях с использованием соединений, которые уже получили одобрение FDA для облегчения симптомов других заболеваний. Эти препараты распространены повсеместно и имеют сложную фармакологию, которая ограничивает возможность приписать

какие-либо положительные эффекты конкретным механизмам.

В настоящее время только два глутаматных блокатора допущены в клиническую практику — НМДА-блокатор мемантин (лечение деменции) и АМРА-блокатор перампанел (антиэпилептик). Перампанел не исследован в отношении аддикции. В отношении мемантина в 2021 г. был опубликован обзор, посвященный оценке эффективности мемантина при лечении лекарственных аддикций, связанных с употреблением алкоголя, опиатов, кокаина и никотина [176].

Мемантин продемонстрировал эффективность в снижении тяги к алкоголю и опиатам. Однако при расстройствах, связанных с употреблением кокаина и никотина, мемантин не оказывал существенного влияния на тягу или потребление. Кроме того, мемантин был связан с усилением субъективного воздействия алкоголя, кокаина и никотина. Поскольку мемантин временно блокирует рецепторы NMDA и защищает нейроны от чрезмерной стимуляции избыточным синаптическим глутаматом, его эффективность следует наблюдать в фазах приема лекарств, вызывающих гиперглутаматергические состояния, в то время как гипоглутаматергические состояния, связанные с употреблением наркотиков, не разрешаются при блокировании рецепторов NMDA. В связи с этим возникают трудности при оценке эффектов мемантина, поскольку исследования проводились на грызунах и здоровых добровольцах, но не на пациентах с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ.

Кроме того, мемантин, особенно при длительном применении, обладает фенциклидиноподобной активностью, связанной с непрямой дофаминомиметической активностью мемантина, вызванной компенсаторным высвобождением эндогенного глутамата вследствие блока NMDA-рецепторов и последующей активации глутаматом АМРА-рецепторов дофаминергических нейронов VTA и NAC. ИЭМ-1460, в отличие от мемантина, полностью лишен фенциклидино-подобной активности, более того, он способен устранять фенциклидино-подобное действие мемантина и МК-801, что свидетельствует о его высоком антиаддиктивном потенциале [163].

В целом, использование GluA1 АМРА-блокаторов типа ИЭМ-1460, например ИЭМ-2131 (рис. 3) для лечения толерантности и зависимости к опиатам представляется весьма перспективным по следующим причинам: 1) стимуляция АМРА-рецепторов глутаматом, вызывающая активацию адренергических нейронов *Locus ceruleus* и дофаминергических нейронов VTA и NAC, играет ведущую роль в развитии синдрома отмены опиатов и развитии поведенческой сенситизации к опиатам; 2) блокаторы АМРА рецепторов весьма эффективно подавляют активацию нейронов *Locus ceruleus*, VTA и NAC глутаматом, вызванную развитием аддикции к опиатам и поэтому устраняют синдром отмены опиатов и поведенческую сенситизацию к опиатам; 3) блокаторы АМРА-рецепторов

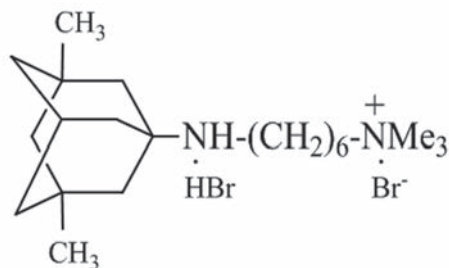


Рис. 3. Глутаматный блокатор ИЭМ-2131

Fig. 3. Glutamate blocker IEM-2131

устраняют нейродегенеративные изменения нейронов указанных структур, а также нейронов гиппокампа и коры, вызванные токсическим действием глутамата в условиях аддикции к опиатам.

В работе А.М. Потапкина и соавт. [163] впервые показана возможность использования блокатора ИЭМ-1460 в лечении аддикции. Помимо блока GluA1 AMPA-рецепторов, в случае ИЭМ-1460 к этому добавляется еще одно очень существенное звено — возможность блока пресинаптических $\alpha 3\beta 4$ -Н-холинорецепторов, что способно еще больше усилить антинаркотический потенциал. Здесь имеется полная параллель с уже доказанной высокой способностью ИЭМ-1460 снимать судороги благодаря сочетанию двух этих качеств — способности блокировать как Н-холинорецепторы, так и глутаматные рецепторы GluA1 AMPA-типа [137, 156].

Ввиду высоких нейрозащитных свойств GluA1 AMPA-блокаторов, синтезированных в отделе нейрофармакологии Института экспериментальной медицины, в ходе дальнейшей работы был получен ряд новых AMPA-блокаторов, более высокоактивных и избирательных, чем эталонный GluA1 AMPA-блокатор ИЭМ-1460. Наибольшую AMPA-активность и избирательность проявил ИЭМ-2131 [177], который на порядок активнее ИЭМ-1460 по AMPA-блокирующей активности (IC₅₀, соответственно 0,29 и 3 мкМ) и в 5 раз по AMPA-избирательности (соответственно 101 и 500 раз).

Обнаружение антиаддитивных свойств у GluA1 AMPA-блокаторов типа ИЭМ-1460 открывает широкие горизонты при поиске новых лечебных средств в области наркологии и других болезней центральной нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haber S.N., Fudge J.L. The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function // *Crit Rev Neurobiol*. 1997. Vol. 11, No. 4. P. 323–342. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v11.i4.40
2. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex // *Brain Res Rev*. 2007. Vol. 56, No. 1. P. 27–78. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.004
3. Arias-Carrion O., Stamelou M., Murillo-Rodriguez E., et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review // *Int Arch Med*. 2010. Vol. 3. P. 24. DOI: 10.1186/1755-7682-3-24
4. Polter A.M., Kauer J.A. Stress and VTA synapses: implications for addiction and depression // *Eur J Neurosci*. 2014. Vol. 39, No. 7. P. 1179–1188. DOI: 10.1111/ejn.12490
5. Nair-Roberts R.G., Chatelain-Badie S.D., Benson E., et al. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat // *Neuroscience*. 2008. Vol. 152, No. 4. P. 1024–1031. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.046
6. Yamaguchi T., Qi J., Wang H.-L., et al. Glutamatergic and dopaminergic neurons in the mouse ventral tegmental area // *Eur J Neurosci*. 2015. Vol. 41, No. 6. P. 760–772. DOI: 10.1111/ejn.12818
7. Price J.L., Drevets W.C. Neurocircuitry of mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35. P. 192–216. DOI: 10.1038/npp.2009.104
8. Van Zessen R., Phillips J.L., Budygin E.A., Stuber G.D. Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption // *Neuron*. 2012. Vol. 73, No. 6. P. 1184–1194. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.02.016
9. Bouarab C., Thompson B., Polter A.M. VTA GABA neurons at the interface of stress and reward // *Front Neural Circuits*. 2019. Vol. 13. ID 78. DOI: 10.3389/fncir.2019.00078
10. Chowdhury S., Matsubara T., Miyazaki T., et al. GABA neurons in the ventral tegmental area regulate nonrapid eye movement sleep in mice // *Elife*. 2019. Vol. 8. ID e44928. DOI: 10.7554/eLife.44928
11. Yu X., Li W., Ma Y., et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness // *Nat Neurosci*. 2019. Vol. 22. P. 106–119. DOI: 10.1038/s41593-018-0288-9
12. Yu X., Ba W., Zhao G., et al. Dysfunction of ventral tegmental area GABA neurons causes mania-like behavior // *Mol Psychiatry*. 2021. Vol. 26. P. 5213–5228. DOI: 10.1038/s41380-020-0810-9
13. Galaj E., Han X., Shen H., et al. Dissecting the role of GABA neurons in the VTA versus SNr in opioid reward // *J Neurosci*. 2020. Vol. 40, No. 46. P. 8853–8869. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0988-20.2020
14. Mangieri L.R., Jiang Z., Lu Y., et al. Defensive behaviors driven by a hypothalamic-ventral midbrain circuit // *eNeuro*. 2019. Vol. 6, No. 4. P. 1–19. DOI: 10.1523/ENEURO.0156-19.2019
15. Barbano M.F., Wang H.-L., Zhang S., et al. VTA Glutamatergic neurons mediate innate defensive behaviors // *Neuron*. 2020. Vol. 107, No. 2. P. 368–382. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.04.024

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.М. Потапкин, В.Е. Гмиро — написание статьи, анализ данных; В.Е. Гмиро, П.Д. Шабанов — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.M. Potapkin, V.E. Gmiro — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; V.E. Gmiro, P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

16. Zell V., Steinkellner T., Hollon N.G., et al. VTA glutamate neuron activity drives positive reinforcement absent dopamine co-release // *Neuron*. 2020. Vol. 107, No. 5. P. 864–873. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.011
17. Wang H.-L., Qi J., Zhang S., et al. Rewarding effects of optical stimulation of ventral tegmental area glutamatergic neurons // *J Neurosci*. 2015. Vol. 35, No. 48. P. 15948–15954. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3428-15.2015
18. Spanagel R., Weiss F., Spanagel R., et al. The dopamine hypothesis of reward: past and current status // *Trends Neurosci*. 1999. Vol. 22, No. 11. P. 521–527. DOI: 10.1016/s0166-2236(99)01447-2
19. Cai J., Tong Q. Anatomy and Function of Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons // *Front Neural Circuits*. 2022. Vol. 16. ID 867053. DOI: 10.3389/fncir.2022.867053
20. Bardo M.T. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens // *Crit Rev Neurobiol*. 1998. Vol. 12, No. 1-2. P. 37–67. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v12.i1-2.30
21. Christie M.J., Summers R.J., Stephenson J.A., et al. Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: a retrograde transport study utilizing D[3H]aspartate and [3H]GABA // *Neuroscience*. 1987. Vol. 22, No. 2. P. 425–439. DOI: 10.1016/0306-4522(87)90345-9
22. Gorelova N., Yang C.R. The course of neural projection from the prefrontal cortex to the nucleus accumbens in the rat // *Neuroscience*. 1997. Vol. 76, No. 3. P. 689–706. DOI: 10.1016/s0306-4522(96)00380-6
23. Groenewegen H.J., Vermeulen-Van der Zee E., Te Kortschot A., Witter M.P. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin // *Neuroscience*. 1987. Vol. 23, No. 1. P. 103–112. DOI: 10.1016/0306-4522(87)90275-2
24. Kelley A.E., Domesick V.B., Nauta W.J.H. The amygdalostriatal projection in the rat — an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods // *Neuroscience*. 1982. Vol. 7, No. 3. P. 615–630. DOI: 10.1016/0306-4522(82)90067-7
25. Everitt B.J., Morris K.A., O'Brien A., Robbins T.W. The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes // *Neuroscience*. 1991. Vol. 42, No. 1. P. 1–18. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90145-e
26. Everitt B.J., Parkinson J.A., Olmstead M.C., et al. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems // *Ann NY Acad Sci*. 1999. Vol. 877, No. 1. P. 412–438. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09280.x
27. Tzschentke T.M. Pharmacology and behavioural pharmacology of the mesocortical dopamine system // *Prog Neurobiol*. 2001. Vol. 63, No. 3. P. 241–320. DOI: 10.1016/s0301-0082(00)00033-2
28. Tzschentke T.M., Schmidt W.J. Functional relationship among medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in locomotion and reward // *Crit Rev Neurobiol*. 2000. Vol. 14, No. 2. P. 131–142. DOI: 10.1615/CritRevNeurobiol.v14.i2.20
29. Blaha C.D., Yang C.R., Floresco S.B., et al. Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens // *Eur J Neurosci*. 1997. Vol. 9, No. 5. P. 902–911. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01441.x
30. Floresco S.B., Yang C.R., Phillips A.G., Blaha C.D. Basolateral amygdala stimulation evokes glutamate receptor-dependent dopamine efflux in the nucleus accumbens of the anesthetized rat // *Eur J Neurosci*. 1998. Vol. 10, No. 4. P. 1241–1251. DOI: 10.1046/j.1460-9568.1998.00133.x
31. Youngren K.D., Daly D.A., Moghaddam B. Distinct actions of endogenous excitatory amino acids on the outflow of dopamine in the nucleus accumbens // *J Pharmacol Exp Ther*. 1993. Vol. 264, No. 1. P. 289–293.
32. Cornish J.L., Kalivas P.W. Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction // *J Neurosci*. 2000. Vol. 20, No. 15. ID RC89. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-j0006.2000
33. Cornish J.L., Duffy P., Kalivas P.W. A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior // *Neuroscience*. 1999. Vol. 93, No. 4. P. 1359–1367. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00214-6
34. Ramón y Cajal S. La fine structure des centres nerveux // *Proc R Soc Lond*. 1894. Vol. 55. P. 444–468. DOI: 10.1098/rsp1894.0063
35. Bliss T.V.P., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path // *J Physiol*. 1973. Vol. 232, No. 2. P. 331–356. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273
36. Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches // *Neuron*. 2002. Vol. 44, No. 1. P. 5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
37. Foeller E., Feldman D.E. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex // *Curr Opin Neurobiol*. 2004. Vol. 14, No. 1. P. 89–95. DOI: 10.1016/j.conb.2004.01.011
38. Hyman S.E., Malenka R.C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence // *Nature Rev Neurosci*. 2001. Vol. 2, No. 10. P. 695–703. DOI: 10.1038/35094560
39. Kalivas P.W., Volkow N.D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice // *Am J Psychiatry*. 2005. Vol. 162, No. 8. P. 1403–1413. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403
40. Montague P.R., Hyman S.E., Cohen J.D. Computational roles for dopamine in behavioural control // *Nature*. 2004. Vol. 431. P. 760–767. DOI: 10.1038/nature03015
41. Hyman S.E., Malenka R.C., Nestler E.J. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory // *Annu Rev Neurosci*. 2006. Vol. 29. P. 565–598. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009
42. Kauer J.A. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse // *Annu Rev Physiol*. 2004. Vol. 66. P. 447–475. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.112534
43. Kelley A.E. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms // *Neuron*. 2004. Vol. 44, No. 1. P. 161–179. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.016
44. Luscher C. The emergence of a circuit model for addiction // *Annu Rev Neurosci*. 2016. Vol. 39. P. 257–276. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013920
45. Wolf M.E. Synaptic mechanisms underlying persistent cocaine craving // *Nat Rev Neurosci*. 2016. Vol. 17. P. 351–365. DOI: 10.1038/nrn.2016.39
46. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats // *PNAS USA*. 1988. Vol. 85, No. 14. P. 5274–5278. DOI: 10.1073/pnas.85.14.5274
47. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses // *Annu Rev Neurosci*. 2007. Vol. 30. P. 259–288. DOI: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722
48. Kauer J.A., Malenka R.C. Synaptic plasticity and addiction // *Nat Rev Neurosci*. 2007. Vol. 8. P. 844–858. DOI: 10.1038/nrn2234
49. Brown J.C., Yuan S., DeVries W.H., Armstrong N.M., Korte J.E., Sahlem G.L., Carpenter L.L., George M.S. NMDA-receptor agonist

- reveals LTP-like properties of the 10-Hz rTMS in the human motor cortex. *Brain Stimul.* 2021; 14(3) 619–621. DOI: 10.1016/j.brs.2021.03.016
- 50.** Schenk S., Valadez A., Worley C.M., McNamara C. Blockade of the acquisition of cocaine self-administration by the NMDA antagonist MK-801 (dizocilpine) // *Behav Pharmacol.* 1993. Vol. 4, No. 6. P. 652–659. DOI: 10.1097/00008877-199312000-00011
- 51.** Karler R., Calder L.D., Chaudhry I.A., Turkanis S.A. Blockade of “reverse tolerance” to cocaine and amphetamine by MK-801 // *Life Sci.* 1989. Vol. 45, No. 7. P. 599–606. DOI: 10.1016/0024-3205(89)90045-3
- 52.** Jeziorski M., White F.J., Wolf M.E. MK-801 prevents the development of behavioral sensitization during repeated morphine administration // *Synapse.* 1994. Vol. 16, No. 2. P. 137–147. DOI: 10.1002/syn.890160207
- 53.** Kim H.S., Park W.K., Jang C.G., Oh S. Inhibition by MK-801 of cocaine-induced sensitization, conditioned place preference, and dopamine-receptor supersensitivity in mice // *Brain Res Bull.* 1996. Vol. 40, No. 3. P. 201–207. DOI: 10.1016/0361-9230(96)00006-8
- 54.** Tzschentke T.M., Schmidt W.J. N-methyl-D-aspartic acid-receptor antagonists block morphine-induced conditioned place preference in rats // *Neurosci Lett.* 1995. Vol. 193, No. 1. P. 37–40. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11662-g
- 55.** Moulin T.C., Schiöth H.B. Excitability, synaptic balance, and addiction: The homeostatic dynamics of ionotropic glutamatergic receptors in VTA after cocaine exposure // *Behav Brain Funct.* 2020. Vol. 16, No. 1. ID 6. DOI: 10.1186/s12993-020-00168-4
- 56.** Pignatelli M., Bonci A. Role of dopamine neurons in reward and aversion: a synaptic plasticity perspective // *Neuron.* 2015. Vol. 86, No. 5. P. 1145–1157. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.04.015
- 57.** Stuber G.D., Klanker M., de Ridder B., et al. Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto midbrain dopamine neurons // *Science.* 2008. Vol. 321, No. 5896. P. 1690–1692. DOI: 10.1126/science.1160873
- 58.** Deroche-Gamonet V., Belin D., Piazza P.V. Evidence for Addiction-like Behavior in the Rat // *Science.* 2004. Vol. 305, No. 5686. P. 1014–1017. DOI: 10.1126/science.1099020
- 59.** Grimm J.W., Hope B.T., Wise R.A., Shaham Y. Incubation of cocaine craving after withdrawal // *Nature.* 2001. Vol. 412. P. 141–142. DOI: 10.1038/35084134
- 60.** Robinson T.E., Berridge K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction // *Brain Res Rev.* 1993. Vol. 18, No. 3. P. 247–291. DOI: 10.1016/0165-0173(93)90013-p
- 61.** Borgland S.L., Malenka R.C., Bonci A. Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the ventral tegmental area: electrophysiological and behavioral correlates in individual rats // *J Neurosci.* 2004. Vol. 24, No. 34. P. 7482–7490. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1312-04.2004
- 62.** Ungless M.A., Whistler J.L., Malenka R.C., Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons // *Nature.* 2001. Vol. 411. P. 583–587. DOI: 10.1038/35079077
- 63.** Zhang X.F., Hu X.T., White F.J., Wolf M.E. Increased responsiveness of ventral tegmental area dopamine neurons to glutamate after repeated administration of cocaine or amphetamine is transient and selectively involves AMPA receptors // *J Pharmacol Exp Ther.* 1997. Vol. 281, No. 2. P. 699–706.
- 64.** Choi K.H., Edwards S., Graham D.L., et al. Reinforcement-related regulation of AMPA glutamate receptor subunits in the ventral tegmental area enhances motivation for cocaine // *J Neurosci.* 2011. Vol. 31, No. 21. P. 7927–7937. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6014-10.2011
- 65.** Lane D.A., Reed B., Kreek M.J., Pickel V.M. Differential glutamate AMPA-receptor plasticity in subpopulations of VTA neurons in the presence or absence of residual cocaine: implications for the development of addiction // *Neuropharmacology.* 2011. Vol. 61, No. 7. P. 1129–1140. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.12.031
- 66.** Lu W., Monteggia L.M., Wolf M.E. Repeated administration of amphetamine or cocaine does not alter AMPA receptor subunit expression in the rat midbrain // *Neuropsychopharmacology.* 2002. Vol. 26. P. 1–13. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00272-X
- 67.** Kest K., McLemore G., Kao B., Inturrisi C.E. The competitive α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate receptor antagonist LY293558 attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine but not to delta or kappa opioids // *J Pharmacol Exp Ther.* 1997. Vol. 283, No. 3. P. 1249–1255.
- 68.** McLemore G.L., Kest B., Inturrisi C.E. The effects of LY293558, an AMPA receptor antagonist, on acute and chronic morphine dependence // *Brain Res.* 1997. Vol. 778, No. 1. P. 120–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(97)00985-2
- 69.** Carlezon W.A., Rasmussen K., Nestler E.J. AMPA antagonist LY293558 blocks the development, without blocking the expression, of behavioral sensitization to morphine // *Synapse.* 1999. Vol. 31, No. 4. P. 256–262. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(19990315)31:4<256::AID-SYN3>3.0.CO;2-E
- 70.** Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal // *Neuropsychopharmacology.* 1995. Vol. 13, No. 4. P. 295–300. DOI: 10.1016/0893-133X(95)00082-0
- 71.** Rasmussen K., Kendrick W.T., Kogan J.H., Aghajanian G.K. A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal // *Neuropsychopharmacology.* 1996. Vol. 15. P. 497–505. DOI: 10.1016/S0893-133X(96)00094-2
- 72.** Rasmussen K. Morphine Withdrawal as a State of Glutamate Hyperactivity. *Contemporary Clinical Neuroscience: Glutamate and Addiction* / B.H. Herman, et al., editors. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2002. P. 329–339.
- 73.** Kalivas P.W., Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity // *Brain Res Rev.* 1991. Vol. 16, No. 3. P. 223–244. DOI: 10.1016/0165-0173(91)90007-u
- 74.** Baler R.D., Volkow N.D. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control // *Trends Mol Med.* 2006. Vol. 12, No. 12. P. 559–566. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.10.005
- 75.** Omelchenko N., Sesack S.R. Glutamate synaptic inputs to ventral tegmental area neurons in the rat derive primarily from subcortical sources // *Neuroscience.* 2007. Vol. 146, No. 3. P. 1259–1274. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.016
- 76.** Carr K.D. Homeostatic regulation of reward via synaptic insertion of calcium-permeable AMPA receptors in nucleus accumbens // *Rev Physiol Behav.* 2020. Vol. 219. ID 112850. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112850
- 77.** Overton P.G., Richards C.D., Berry M.S., Clark D. Long-term potentiation at excitatory amino acid synapses on midbrain dopamine neurons // *Neuroreport.* 1999. Vol. 10, No. 2. P. 221–226. DOI: 10.1097/00001756-199902050-00004
- 78.** Bonci A., Malenka R.C. Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and GABAergic cells in the ventral tegmental area // *J Neurosci.* 1999. Vol. 19, No. 10. P. 3723–3730. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-10-03723.1999

- 79.** Mansvelter H.D., McGehee D.S. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine // *Neuron*. 2000. Vol. 27, No. 2. P. 349–357. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)00042-8
- 80.** Liu Q.S., Pu L., Poo M.M. Repeated cocaine exposure in vivo facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons // *Nature*. 2005. Vol. 437. P. 1027–1031. DOI: 10.1038/nature04050
- 81.** Jones S., Komblum J.L., Kauer J.A. Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area // *J Neurosci*. 2000. Vol. 20, No. 15. P. 5575–5580. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-05575.2000
- 82.** Thomas M.T., Malenka R.C., Bonci A. Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system // *J Neurosci*. 2000. Vol. 20, No. 15. P. 5581–5586. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-05581.2000
- 83.** Saal D., Dong Y., Bonci A., Malenka R.C. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons // *Neuron*. 2003. Vol. 37, No. 4. P. 577–582. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00021-7
- 84.** Faleiro L.J., Jones S., Kauer J.A. Rapid synaptic plasticity of glutamatergic synapses on dopamine neurons in the ventral tegmental area in response to acute amphetamine injection // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. P. 2115–2125. DOI: 10.1038/sj.npp.1300495
- 85.** Malinow R., Malenka R.C. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity // *Annu Rev Neurosci*. 2002. Vol. 25. P. 103–126. DOI: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758
- 86.** Carlezon W.A., Boundy V.A., Haile C.N., et al. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer // *Science*. 1997. Vol. 277, No. 5327. P. 812–814. DOI: 10.1126/science.277.5327.812
- 87.** Dong Y., Saal D., Thomas M., et al. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice // *PNAS USA*. 2004. Vol. 101, No. 39. P. 14282–14287. DOI: 10.1073/pnas.0401553101
- 88.** Liu S.J., Zukin R.S. Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death // *Trends Neurosci*. 2007. Vol. 30, No. 3. P. 126–134. DOI: 10.1016/j.tins.2007.01.006
- 89.** Carlezon W.A., Nestler E.J. Elevated levels of GluA1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? // *Trends Neurosci*. 2002. Vol. 25, No. 12. P. 610–615. DOI: 10.1016/s0166-2236(02)02289-0
- 90.** Ju W., Morishita W., Tsui J., et al. Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors // *Nat Neurosci*. 2004. Vol. 7. P. 244–253. DOI: 10.1038/nn1189
- 91.** Clem R.L., Barth A. Pathway-specific trafficking of native AMPARs by *in vivo* experience // *Neuron*. 2006. Vol. 49, No. 5. P. 663–670. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.01.019
- 92.** Plant K., Pelkey K.A., Bortolotto Z.A., et al. Transient incorporation of native GluR2-lacking AMPA receptors during hippocampal long-term potentiation // *Nat Neurosci*. 2006. Vol. 9. P. 602–604. DOI: 10.1038/nn1678
- 93.** Cull-Candy S.G., Farrant M. Ca²⁺-permeable AMPA receptors and their auxiliary subunits in synaptic plasticity and disease // *J Physiol*. 2021. Vol. 599, No. 10. P. 2655–2671. DOI: 10.1113/JP279029
- 94.** Bellone C., Luscher C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression // *Nat Neurosci*. 2006. Vol. 9, No. 5. P. 636–641. DOI: 10.1038/nn1682
- 95.** Yuan T., Mameli M., O'Connor E.C., et al. Expression of cocaine-evoked synaptic plasticity by GluN3A-containing NMDA receptors // *Neuron*. 2013. Vol. 80, No. 4. P. 1025–1038. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.050
- 96.** Conrad K.L., Tseng K.Y., Uejima J.L., et al. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving // *Nature*. 2008. Vol. 454. P. 118–121. DOI: 10.1038/nature06995
- 97.** Scheyer A.F., Christian D.T., Wolf M.E., Tseng K.Y. Emergence of endocytosis-dependent mGlu1 LTD at nucleus accumbens synapses after withdrawal from cocaine self-administration // *Front Synaptic Neurosci*. 2018. Vol. 10. ID 36. DOI: 10.3389/fnsyn.2018.00036
- 98.** Mameli M., Bellone C., Brown M.T.C., Luscher C. Cocaine inverts rules for synaptic plasticity of glutamate transmission in the ventral tegmental area // *Nat Neurosci*. 2011. Vol. 14. P. 414–416. DOI: 10.1038/nn.2763
- 99.** Argilli E., Sibley D.R., Malenka R.C., et al., Mechanism and time course of cocaine-induced long-term potentiation in the ventral tegmental area // *J Neurosci*. 2008. Vol. 28, No. 37. P. 9092–9100. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1001-08.2008
- 100.** Mameli M., Halbout B., Creton C., et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: Persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc // *Nat Neurosci*. 2009. Vol. 12, No. 8. P. 1036–1041. DOI: 10.1038/nn.2367
- 101.** McCutcheon J.E., Wang X., Tseng K.Y., et al. Calcium-permeable AMPA receptors are present in nucleus accumbens synapses after prolonged withdrawal from cocaine self-administration but not experimenter-administered cocaine // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31, No. 15. P. 5737–5743. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0350-11.2011
- 102.** Bellone C., Luscher C. mGluRs induce a long-term depression in the ventral tegmental area that involves a switch of the subunit composition of AMPA receptors // *Eur J Neurosci*. 2005. Vol. 21, No. 5. P. 1280–1288. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03979.x
- 103.** McCutcheon J.E., Loweth J.A., Ford K.A., et al. Group I mGluR activation reverses cocaine-induced accumulation of calcium-permeable AMPA receptors in nucleus accumbens synapses via a protein kinase C-dependent mechanism // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31, No. 41. P. 14536–14541. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3625-11.2011
- 104.** Ruan H., Yao W.-D. Loss of mGluA1-LTD following cocaine exposure accumulates Ca²⁺-permeable AMPA receptors and facilitates synaptic potentiation in the prefrontal cortex // *J Neurogenet*. 2021. Vol. 35, No. 4. P. 358–369. DOI: 10.1080/01677063.2021.1931180
- 105.** Robinson T.E., Becker J.B. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis // *Brain Res*. 1986. Vol. 396, No. 2. P. 157–198. DOI: 10.1016/s0006-8993(86)80193-7
- 106.** Voorn P., Vanderschuren L.J., Groenewegen H.J., et al. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum // *Trends Neurosci*. 2004. Vol. 27, No. 8. P. 468–474. DOI: 10.1016/j.tins.2004.06.006
- 107.** Gabbott P.L., Warner T.A., Jays P.R., et al. Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers // *J Comp Neurol*. 2005. Vol. 492, No. 2. P. 145–177. DOI: 10.1002/cne.20738
- 108.** Hoover W.B., Vertes R.P. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat // *Brain Struct Funct*. 2007. Vol. 212, No. 2. P. 149–179. DOI: 10.1007/s00429-007-0150-4
- 109.** Pierce R.C., Wolf M.E. Psychostimulant-induced neuroadaptations in nucleus accumbens AMPA receptor transmission // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013. Vol. 3, No. 2. ID a012021. DOI: 10.1101/cshperspect.a012021
- 110.** Wolf M.E., Ferrario C.R. AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine // *Neurosci Biobehav Rev*. 2010. Vol. 35, No. 2. P. 185–211. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.013
- 111.** Ping A., Xi J., Prasad B.M., et al. Contributions of nucleus accumbens core and shell GluR1 containing AMPA receptors in AMPA- and cocaine-primed reinstatement of cocaine-seeking behavior // *Brain Res*. 2008. Vol. 1215. P. 173–182. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.03.088

- 112.** Famous K.R., Kumaresan V., Sadri-Vakili G., et al. Phosphorylation-dependent trafficking of GluR2-containing AMPA receptors in the nucleus accumbens plays a critical role in the reinstatement of cocaine seeking // *J Neurosci*. 2008. Vol. 28, No. 43. P. 11061–11070. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1221-08.2008
- 113.** Purgianto A., Scheyer A.F., Loweth J.A., et al. Different adaptations in AMPA receptor transmission in the nucleus accumbens after short vs long access cocaine self-administration regimens // *Neuropsychopharmacology*. 2013. Vol. 38, No. 9. P. 1789–1797. DOI: 10.1038/npp.2013.78
- 114.** Scheyer A.F., Wolf M.E., Tseng K.Y. A protein synthesis-dependent mechanism sustains calcium-permeable AMPA receptor transmission in nucleus accumbens synapses during withdrawal from cocaine self-administration // *J Neurosci*. 2014. Vol. 34, No. 8. P. 3095–3100. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4940-13.2014
- 115.** Lee K., Goodman L., Fourie C., et al. AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders // *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016. Vol. 103. P. 203–261. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.004
- 116.** Faccidomo S., Cogan E.S., Hon O.J., et al. Calcium-permeable AMPA receptor activity and GluA1 trafficking in the basolateral amygdala regulate operant alcohol self-administration // *Addict Biol*. 2021. Vol. 26, No. 5. ID e13049. DOI: 10.1111/adb.13049
- 117.** Russell S.E., Puttick D.J., Sawyer A.M., et al. Nucleus Accumbens AMPA Receptors Are Necessary for Morphine-Withdrawal-Induced Negative-Affective States in Rats // *J Neurosci*. 2016. Vol. 36, No. 21. P. 5748–5762. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2875-12.2016
- 118.** Zhu Y., Wienecke C.F., Nachtrab G., Chen X. A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence // *Nature*. 2016. Vol. 530. P. 219–222. DOI: 10.1038/nature16954
- 119.** Vekovisheva O.Y., Zamanillo D., Echenko O., et al. Morphine-induced dependence and sensitization are altered in mice deficient in AMPA-type glutamate receptor-A subunits // *J Neurosci*. 2001. Vol. 21, No. 12. P. 4451–4459. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-12-04451.2001
- 120.** Carlezon W.A., Wise R.A. Microinjections of phencyclidine (PCP) and related drugs into nucleus accumbens shell potentiate medial forebrain bundle brain stimulation reward // *Psychopharmacologia*. 1996. Vol. 128. P. 413–420. DOI: 10.1007/s002130050151
- 121.** Bari A.A., Pierce R.C. D1-like and D2 dopamine receptor antagonists administered into the shell subregion of the rat nucleus accumbens decrease cocaine, but not food, reinforcement // *Neuroscience*. 2005. Vol. 135, No. 3. P. 959–968. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.048
- 122.** Chartoff E.H., Pliakas A.M., Carlezon W.A. Microinjection of the L-type calcium channel antagonist diltiazem into the ventral nucleus accumbens shell facilitates cocaine-induced conditioned place preferences // *Biol Psychiatry*. 2006. Vol. 59, No. 12. P. 1236–1239. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.09.024
- 123.** Peoples L.L., West M.O. Phasic firing of single neurons in the rat nucleus accumbens correlated with the timing of intravenous cocaine self-administration // *J Neurosci*. 1996. Vol. 16, No. 10. P. 3459–3473. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-10-03459.1996
- 124.** Carelli R.M. The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals // *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2002. Vol. 1, No. 4. P. 281–296. DOI: 10.1177/1534582302238338
- 125.** Roitman M.F., Wheeler R.A., Carelli R.M. Nucleus Accumbens neurons are innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output // *Neuron*. 2005. Vol. 45, No. 4. P. 587–597. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.055
- 126.** Kelz M.B., Chen J., Carlezon W.A., et al. Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine // *Nature*. 1999. Vol. 401. P. 272–276. DOI: 10.1038/45790
- 127.** Todtenkopf M.S., Parsegian A., Naydenov A., et al. Brain reward regulated by AMPA receptor subunits in nucleus accumbens shell // *J Neurosci*. 2006. Vol. 26, No. 45. P. 11665–11669. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3070-06.2006
- 128.** Nelson E.C., Agrawal A., Heath A.C., et al. Evidence of CNH3 involvement in opioid dependence // *Mol Psychiatry*. 2016. Vol. 21. P. 608–614. DOI: 10.1038/mp.2015.102
- 129.** McFarland K., Kalivas P.W. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior // *J Neurosci*. 2001. Vol. 21, No. 21. P. 8655–8663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-21-08655.2001
- 130.** LaLumiere R.T., Kalivas P.W. Glutamate release in the nucleus accumbens core is necessary for heroin seeking // *J Neurosci*. 2008. Vol. 28, No. 12. P. 3170–3177. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5129-07.2008
- 131.** Hearing M.C., Jedynek J., Ebner S.R., et al. Reversal of morphine-induced cell-type-specific synaptic plasticity in the nucleus accumbens shell blocks reinstatement // *PNAS USA*. 2016. Vol. 113, No. 3. P. 757–762. DOI: 10.1073/pnas.1519248113
- 132.** Магазаник Л.Г., Антонов С.М., Гмиро В.Е. Механизмы активации и блокирования постсинаптической мембраны, чувствительной к глутамату // *Биологические мембраны*. 1984. Т. 1, № 2. С. 130–140.
- 133.** Magazanic L.G., Buldakova S.L., Samoilova M.V., et al. Block of open channels of recombinant AMPA receptors and native AMPA/kainate receptors by adamantane derivatives // *J Physiol Lond*. 1997. Vol. 505, No. 3. P. 655–663. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1997.655ba.x
- 134.** Гмиро В.Е., Гройсман С.Д., Лукомская Н.Я., и др. Избирательные блокаторы парасимпатических ганглиев // *ДАН СССР*. 1987. Т. 292, № 2. С. 497–501.
- 135.** Skatchkov S.N., Buldakova S.L., Veh R.W., et al. AMPAR channel block and potentiation by spermine and IEM 1460 // *Abstr Soc Neurosci*. 2002.
- 136.** Гмиро В.Е., Сердюк С.Е. Бис-аммониевые адамантан-содержащие соединения — новые модуляторы полиаминового участка связывания // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000. Т. 63, № 3. С. 16–20.
- 137.** Гмиро В.Е., Сердюк С.Е., Ефремов О.М. Четвертичное аммониевое соединение ИЭМ-1460 при периферическом и центральном введении равноэффективно ослабляет никотиновые судороги у мышей // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008. Т. 146, № 7. С. 22–25. DOI: 10.1007/s10517-008-0229-9
- 138.** Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Комбинированная блокада $\alpha\beta_4$ Н-холинорецепторов и GluR1 AMPA рецепторов устраняет клонико-тонические каинатные судороги у крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 5. С. 548–550. DOI: 10.1007/s10517-007-0195-7
- 139.** Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. ИЭМ-1460 и спермин потенцируют анальгезирующее действие фентанила и анальгина у крыс // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013. Т. 99, № 12. С. 1361–1365. DOI: 10.1007/s11055-015-0128-2
- 140.** Szczurowska E., Mareš P. An antagonist of calcium permeable AMPA receptors, IEM1460: Anticonvulsant action in immature rats? // *Epilepsy Res*. 2015. Vol. 109. P. 106–113. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.10.020
- 141.** Umino M., Umino A., Nishikawa T. Effects of selective calcium-permeable AMPA receptor blockade by IEM 1460 on psychotomimetic-induced hyperactivity in the mouse // *J Neural Transm. (Vienna)*. 2018. Vol. 125, No. 4. P. 705–711. DOI: 10.1007/s00702-017-1827-3

- 142.** Kobylecki C., Cenci M.A., Crossman A.R., Ravenscroft P. Calcium-permeable AMPA receptors are involved in the induction and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease // *J Neurochem*. 2010. Vol. 114, No. 2. P. 499–511. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06776.x
- 143.** Kobylecki C., Crossman A.R., Ravenscroft P. Alternative splicing of AMPA receptor subunits in the 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia // *Exp Neurol*. 2013. Vol. 247. P. 476–484. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.01.019
- 144.** Kopach O., Kao S.-C., Petralia R.S., et al. Inflammation alters trafficking of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II neurons of the rat spinal dorsal horn // *Pain*. 2011. Vol. 152, No. 4. P. 912–923. DOI: 10.1016/j.pain.2011.01.016
- 145.** Kopach O., Krotov V., Goncharenko J., Voitenko N. Inhibition of Spinal Ca(2+)-Permeable AMPA Receptors with Dicationic Compounds Alleviates Persistent Inflammatory Pain without Adverse Effects // *Front Cell Neurosci*. 2016. Vol. 10. ID 50. DOI: 10.3389/fncel.2016.00050
- 146.** Adotevi N., Lewczuk E., Sun H., et al. AMPA receptor plasticity sustains severe, fatal status epilepticus // *J Ann Neurol*. 2020. Vol. 87, No. 1. P. 84–96. DOI: 10.1002/ana.25635
- 147.** Koval O.M., Voitenko L.P., Skok M.V., et al. The beta-subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the neurons of the guinea pig inferior mesenteric ganglion // *Neurosci Lett*. 2004. Vol. 365, No. 2. P. 143–146. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.04.071
- 148.** Wang N., Orr-Urtreger A., Chapman J., et al. Deficiency of nicotinic acetylcholine receptor beta 4 subunit causes autonomic cardiac and intestinal dysfunction // *Mol Pharmacol*. 2003. Vol. 63, No. 3. P. 574–580. DOI: 10.1124/mol.63.3.574
- 149.** Zhou X., Ren J., Brown E., et al. Pharmacological properties of nicotinic acetylcholine receptors expressed by guinea pig small intestinal myenteric neurons // *J Pharmacol Exp Ther*. 2002. Vol. 302, No. 3. P. 889–897. DOI: 10.1124/jpet.102.033548
- 150.** Nelson M.E., Wang F., Kuryatov A., et al. Functional properties of human nicotinic AChRs expressed by IMR-32 neuroblastoma cells resemble those of alpha3beta4 AChRs expressed in permanently transfected HEK cells // *J Gen Physiol*. 2001. Vol. 118, No. 5. P. 563–582. DOI: 10.1085/jgp.118.5.563
- 151.** Kuryatov A., Olale F., Cooper J., et al. Human $\alpha 6$ AChR subtypes: subunit composition, assembly, and pharmacological responses // *Neuropharmacology*. 2000. Vol. 39, No. 13. P. 2570–2590. DOI: 10.1016/S0028-3908(00)00144-1
- 152.** Alkondon M., Pereira E.F., Albuquerque E.X. NMDA and AMPA receptors contribute to the nicotinic cholinergic excitation of CA1 interneurons in the rat hippocampus // *J Neurophysiol*. 2003. Vol. 90, No. 3. P. 1613–1625. DOI: 10.1152/jn.00214.2003
- 153.** Alkondon M., Albuquerque E.X. The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex // *Prog Brain Res*. 2004. Vol. 145. P. 109–120. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)45007-3
- 154.** Glick S.D., Maisonneuve I.M., Kitchen B.A., Fleck M.W. Antagonism of $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration // *Eur J Pharmacol*. 2002. Vol. 438, No. 1–2. P. 99–105. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01284-0
- 155.** Glick S.D., Maisonneuve I.M., Kitchen B.A. Modulation of nicotine self-administration in rats by combination therapy with agents blocking $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors // *Eur J Pharmacol*. 2002. Vol. 448, No. 2–3. P. 185–191. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01944-1
- 156.** Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Блокада $\alpha 3\beta 4$ Н-холинорецепторов и GluR1 AMPA рецепторов устраняет клонико-тонические никотиновые и каинатные судороги // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008. Т. 71, № 4. С. 14–17. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-4-14-17
- 157.** Antonov S.M., Johnson J.W., Lukomskaya N.Y., et al. Novel adamantane derivatives act as blockers of open ligand-gated channels and as anticonvulsants // *Mol Pharmacol*. 1995. Vol. 47, No. 3. P. 558–567.
- 158.** Tikhonov D.B., Samoilova M.V., Buldakova S.L., et al. Voltage-dependent block of native AMPA receptor channels by dicationic compounds // *Br J Pharmacol*. 2000. Vol. 129, No. 2. P. 265–274. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703043
- 159.** Гмиро В.Е., Журавский А.В., Комиссаров И.В., Тихонов В.Н. Сравнительная оценка антиамнестических свойств «быстрых» блокаторов NMDA-рецепторов и полиаминов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. Т. 65, № 1. С. 11–14. DOI: 10.30906/0869-2092-2002-65-1-11-14
- 160.** Tzschentke T.M., Schmidt W.J. Glutamatergic mechanisms in addiction // *Mol Psychiatry*. 2003. Vol. 8, No. 4. P. 373–382. DOI: 10.1038/sj.mp.4001269
- 161.** Chen S.R., Zhang J., Chen H., Pan H.-L. Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathic Pain Is Associated with Potentiated Calcium-Permeable AMPA Receptor Activity in the Spinal Cord // *J Pharmacol Exp Ther*. 2019. Vol. 371, No. 2. P. 242–249. DOI: 10.1124/jpet.119.261339
- 162.** Rosenberg E.C., Lippman-Bell J.J., Handy M., et al. Regulation of seizure-induced MeCP2 Ser421 phosphorylation in the developing brain // *Neurobiol Dis*. 2018. Vol. 116. P. 120–130. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.001
- 163.** Потапкин А.М., Лебедев А.А., Гмиро В.Е., и др. Исследование подкрепляющих свойств новых антагонистов глутаматных рецепторов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015. Т. 15, № 1. С. 41–47. DOI: 10.17816/RCF15141-47
- 164.** Hu N., Rutherford M.A., Green S.H. Protection of cochlear synapses from noise-induced excitotoxic trauma by blockade of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors // *PNAS*. 2020. Vol. 117, No. 7. P. 3828–3838. DOI: 10.1073/pnas.1914247117
- 165.** Xia Y., Portugal G.S., Fakira A.K., et al. Hippocampal GluA1-containing AMPA receptors mediate context-dependent sensitization to morphine // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31, No. 45. P. 16279–16291. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3835-11.2011
- 166.** Gryder D.S., Rogawsk M.A. Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons // *J Neurosci*. 2003. Vol. 23, No. 18. P. 7069–7074. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-18-07069.2003
- 167.** Guglielmo R., Martinotti G., Quatrala M., et al. Topiramate in alcohol use disorders: Review and update // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29, No. 5. P. 383–395. DOI: 10.1007/s40263-015-0244-0
- 168.** Blodgett J.C., Del R.A.C., Maisel N.C., Finney J.W. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders // *Alcoholism: Clin Exp Res*. 2014. Vol. 38, No. 6. P. 1481–1488. DOI: 10.1111/acer.12411
- 169.** Shinn A.K., Greenfield S.F. Topiramate in the treatment of substance-related disorders: A critical review of the literature // *J Clin Psychiatry*. 2010. Vol. 71, No. 5. P. 634–648. DOI: 10.4088/JCP.08r04062gry
- 170.** Johnson B.A., Roache J.D., Ait-Daoud N., et al. Topiramate's effects on cocaine-induced subjective mood, craving and preference for money over drug taking // *Addict Biol*. 2013. Vol. 18, No. 3. P. 405–416. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00499.x
- 171.** Kim J.H., Lawrence A.J. Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction. Expert Opinion on Investigational // *Drugs*. 2014. Vol. 23, No. 8. P. 1105–1122. DOI: 10.1517/13543784.2014.915312

172. Elkashef A, Kahn R, Yu E, et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: A multi-center placebo-controlled trial // *Addiction*. 2012. Vol. 107, No. 7. P. 1297–1306. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x
173. Plosker G.L. Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence // *Drugs*. 2015. Vol. 75, No. 11. P. 1255–1268. DOI: 10.1007/s40265-015-0423-9
174. De Witte P., Littleton J., Parot P., Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action // *CNS Drugs*. 2005. Vol. 19, No. 6. P. 517–537. DOI: 10.2165/00023210-200519060-00004

REFERENCES

1. Haber SN, Fudge JL. The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol*. 1997;11(4):323–342. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v11.i4.40
2. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*. 2007;56(1):27–78. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2007.05.004
3. Arias-Carrion O, Stamelou M, Murillo-Rodriguez E, et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*. 2010;3:24. DOI: 10.1186/1755-7682-3-24
4. Polter AM, Kauer JA. Stress and VTA synapses: implications for addiction and depression. *Eur J Neurosci*. 2014;39(7):1179–1188. DOI: 10.1111/ejn.12490
5. Nair-Roberts RG, Chatelain-Badie SD, Benson E, et al. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*. 2008;152(4):1024–1031. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.046
6. Yamaguchi T, Qi J, Wang H-L, et al. Glutamatergic and dopaminergic neurons in the mouse ventral tegmental area. *Eur J Neurosci*. 2015;41(6):760–772. DOI: 10.1111/ejn.12818
7. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:192–216. DOI: 10.1038/npp.2009.104
8. Van Zessen R, Phillips JL, Budygin EA, Stuber GD. Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption. *Neuron*. 2012;73(6):1184–1194. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.02.016
9. Bouarab C, Thompson B, Polter AM. VTA GABA neurons at the interface of stress and reward. *Front Neural Circuits*. 2019;13:78. DOI: 10.3389/fncir.2019.00078
10. Chowdhury S, Matsubara T, Miyazaki T, et al. GABA neurons in the ventral tegmental area regulate nonrapid eye movement sleep in mice. *Elife*. 2019;8:e44928. DOI: 10.7554/eLife.44928
11. Yu X, Li W, Ma Y, et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. *Nat Neurosci*. 2019;22:106–119. DOI: 10.1038/s41593-018-0288-9
12. Yu X, Ba W, Zhao G, et al. Dysfunction of ventral tegmental area GABA neurons causes mania-like behavior. *Mol Psychiatry*. 2021;26:5213–5228. DOI: 10.1038/s41380-020-0810-9
13. Galaj E, Han X, Shen H, et al. Dissecting the role of GABA neurons in the VTA versus SNr in opioid reward. *J Neurosci*. 2020;40(46):8853–8869. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0988-20.2020
14. Mangieri LR, Jiang Z, Lu Y, et al. Defensive behaviors driven by a hypothalamic-ventral midbrain circuit. *eNeuro*. 2019;6(4):1–19. DOI: 10.1523/ENEURO.0156-19.2019
15. Barbano MF, Wang H-L, Zhang S, et al. VTA Glutamatergic neurons mediate innate defensive behaviors. *Neuron*. 2020;107(2):368–382. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.04.024
16. Zell V, Steinkellner T, Hollon NG, et al. VTA glutamate neuron activity drives positive reinforcement absent dopamine co-release. *Neuron*. 2020;107(5):864–873. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.011
17. Wang H-L, Qi J, Zhang S, et al. Rewarding effects of optical stimulation of ventral tegmental area glutamatergic neurons. *J Neurosci*. 2015;35(48):15948–15954. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3428-15.2015
18. Spanagel R, Weiss F, Spanagel R, et al. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci*. 1999;22(11):521–527. DOI: 10.1016/s0166-2236(99)01447-2
19. Cai J, Tong Q. Anatomy and Function of Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons. *Front Neural Circuits*. 2022;16:867053. DOI: 10.3389/fncir.2022.867053
20. Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol*. 1998;12(1-2):37–67. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v12.i1-2.30
21. Christie MJ, Summers RJ, Stephenson JA, et al. Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: a retrograde transport study utilizing D[3H]aspartate and [3H]GABA. *Neuroscience*. 1987;22(2):425–439. DOI: 10.1016/0306-4522(87)90345-9
22. Gorelova N, Yang CR. The course of neural projection from the prefrontal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*. 1997;76(3):689–706. DOI: 10.1016/s0306-4522(96)00380-6
23. Groenewegen HJ, Vermeulen-Van der Zee E, Te Kortschot A, Witter MP. Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *Neuroscience*. 1987;23(1):103–112. DOI: 10.1016/0306-4522(87)90275-2
24. Kelley AE, Domesick VB, Nauta WJH. The amygdalo-striatal projection in the rat — an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*. 1982;7(3):615–630. DOI: 10.1016/0306-4522(82)90067-7
25. Everitt BJ, Morris KA, O'Brien A, Robbins TW. The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*. 1991;42(1):1–18. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90145-e
26. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, et al. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci*. 1999;877(1):412–438. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09280.x

27. Tzschentke TM. Pharmacology and behavioural pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol.* 2001;63(3):241–320. DOI: 10.1016/s0301-0082(00)00033-2
28. Tzschentke TM, Schmidt WJ. Functional relationship among medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in locomotion and reward. *Crit Rev Neurobiol.* 2000;14(2):131–142. DOI: 10.1615/CritRevNeurobiol.v14.i2.20
29. Blaha CD, Yang CR, Floresco SB, et al. Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci.* 1997;9(5):902–911. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01441.x
30. Floresco SB, Yang CR, Phillips AG, Blaha CD. Basolateral amygdala stimulation evokes glutamate receptor-dependent dopamine efflux in the nucleus accumbens of the anesthetized rat. *Eur J Neurosci.* 1998;10(4):1241–1251. DOI: 10.1046/j.1460-9568.1998.00133.x
31. Youngren KD, Daly DA, Moghaddam B. Distinct actions of endogenous excitatory amino acids on the outflow of dopamine in the nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;264(1):289–293.
32. Cornish JL, Kalivas PW. Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J Neurosci.* 2000;20(15):RC89. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-j0006.2000
33. Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW. A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neuroscience.* 1999;93(4):1359–1367. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00214-6
34. Ramón y Cajal S. La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc Lond.* 1894;55:444–468. DOI: 10.1098/rpsl.1894.0063
35. Bliss TVP, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232(2):331–356. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273
36. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2002;44(1):5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
37. Foeller E, Feldman DE. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14(1):89–95. DOI: 10.1016/j.conb.2004.01.011
38. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Rev Neurosci.* 2001;2(10):695–703. DOI: 10.1038/35094560
39. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1403–1413. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403
40. Montague PR, Hyman SE, Cohen JD. Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature.* 2004;431:760–767. DOI: 10.1038/nature03015
41. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565–598. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009
42. Kauer JA. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol.* 2004;66:447–475. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.112534
43. Kelley AE. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron.* 2004;44(1):161–179. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.016
44. Luscher C. The emergence of a circuit model for addiction. *Annu Rev Neurosci.* 2016;39:257–276. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-013920
45. Wolf ME. Synaptic mechanisms underlying persistent cocaine craving. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17:351–365. DOI: 10.1038/nrn.2016.39
46. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *PNAS USA.* 1988;85(14):5274–5278. DOI: 10.1073/pnas.85.14.5274
47. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:259–288. DOI: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722
48. Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:844–858. DOI: 10.1038/nrn2234
49. Brown JC, Yuan S, DeVries WH, et al. NMDA-receptor agonist reveals LTP-like properties of the 10-Hz rTMS in the human motor cortex. *Brain Stimul.* 2021;14(3):619–621. DOI: 10.1016/j.brs.2021.03.016
50. Schenk S, Valadez A, Worley CM, McNamara C. Blockade of the acquisition of cocaine self-administration by the NMDA antagonist MK-801 (dizocilpine). *Behav Pharmacol.* 1993;4(6):652–659. DOI: 10.1097/00008877-199312000-00011
51. Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, Turkanis SA. Blockade of “reverse tolerance” to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci.* 1989;45(7):599–606. DOI: 10.1016/0024-3205(89)90045-3
52. Jeziorski M, White FJ, Wolf ME. MK-801 prevents the development of behavioral sensitization during repeated morphine administration. *Synapse.* 1994;16(2):137–147. DOI: 10.1002/syn.890160207
53. Kim HS, Park WK, Jang CG, Oh S. Inhibition by MK-801 of cocaine-induced sensitization, conditioned place preference, and dopamine-receptor supersensitivity in mice. *Brain Res Bull.* 1996;40(3):201–207. DOI: 10.1016/0361-9230(96)00006-8
54. Tzschentke TM, Schmidt WJ. N-methyl-D-aspartic acid-receptor antagonists block morphine-induced conditioned place preference in rats. *Neurosci Lett.* 1995;193(1):37–40. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11662-g
55. Moulin TC, Schiöth HB. Excitability, synaptic balance, and addiction: The homeostatic dynamics of ionotropic glutamatergic receptors in VTA after cocaine exposure. *Behav Brain Funct.* 2020;16(1):6. DOI: 10.1186/s12993-020-00168-4
56. Pignatelli M, Bonci A. Role of dopamine neurons in reward and aversion: a synaptic plasticity perspective. *Neuron.* 2015;86(5):1145–1157. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.04.015
57. Stuber GD, Klanker M, de Ridder B, et al. Reward-predictive cues enhance excitatory synaptic strength onto midbrain dopamine neurons. *Science.* 2008;321(5896):1690–1692. DOI: 10.1126/science.1160873
58. Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for Addiction-like Behavior in the Rat. *Science.* 2004;305(5686):1014–1017. DOI: 10.1126/science.1099020
59. Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature.* 2001;412:141–142. DOI: 10.1038/35084134.
60. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993;18(3):247–291. DOI: 10.1016/0165-0173(93)90013-p
61. Borgland SL, Malenka RC, Bonci A. Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the ventral tegmental area: electrophysiological and behavioral correlates in individual rats. *J Neurosci.* 2004;24(34):7482–7490. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1312-04.2004

62. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*. 2001;411:583–587. DOI: 10.1038/35079077
63. Zhang XF, Hu XT, White FJ, Wolf ME. Increased responsiveness of ventral tegmental area dopamine neurons to glutamate after repeated administration of cocaine or amphetamine is transient and selectively involves AMPA receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(2):699–706.
64. Choi KH, Edwards S, Graham DL, et al. Reinforcement-related regulation of AMPA glutamate receptor subunits in the ventral tegmental area enhances motivation for cocaine. *J Neurosci*. 2011;31(21):7927–7937. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6014-10.2011
65. Lane DA, Reed B, Kreek MJ, Pickel VM. Differential glutamate AMPA receptor plasticity in subpopulations of VTA neurons in the presence or absence of residual cocaine: implications for the development of addiction. *Neuropharmacology*. 2011;61(7):1129–1140. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.12.031
66. Lu W, Monteggia LM, Wolf ME. Repeated administration of amphetamine or cocaine does not alter AMPA receptor subunit expression in the rat midbrain. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:1–13. DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00272-X
67. Kest K, McLemore G, Kao B, Inturrisi CE. The competitive α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate receptor antagonist LY293558 attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine but not to delta or kappa opioids. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283(3):1249–1255.
68. McLemore GL, Kest B, Inturrisi CE. The effects of LY293558, an AMPA receptor antagonist, on acute and chronic morphine dependence. *Brain Res*. 1997;778(1):120–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(97)00985-2
69. Carlezon WA, Rasmussen K, Nestler EJ. AMPA antagonist LY293558 blocks the development, without blocking the expression, of behavioral sensitization to morphine. *Synapse*. 1999;31(4):256–262. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(19990315)31:4<256::AID-SYN3>3.0.CO;2-E
70. Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(4):295–300. DOI: 10.1016/0893-133X(95)00082-0
71. Rasmussen K, Kendrick WT, Kogan JH, Aghajanian GK. A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:497–505. DOI: 10.1016/S0893-133X(96)00094-2
72. Rasmussen K. Morphine Withdrawal as a State of Glutamate Hyperactivity. Herman BH, et al., editors. *Contemporary Clinical Neuroscience: Glutamate and Addiction*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2002. P. 329–339.
73. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Rev*. 1991;16(3):223–244. DOI: 10.1016/0165-0173(91)90007-u
74. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*. 2006;12(12):559–566. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.10.005
75. Omelchenko N, Sesack SR. Glutamate synaptic inputs to ventral tegmental area neurons in the rat derive primarily from subcortical sources. *Neuroscience*. 2007;146(3):1259–1274. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.016
76. Carr KD. Homeostatic regulation of reward via synaptic insertion of calcium-permeable AMPA receptors in nucleus accumbens. *Rev Physiol Behav*. 2020;219:112850. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.112850
77. Overton PG, Richards CD, Berry MS, Clark D. Long-term potentiation at excitatory amino acid synapses on mid-brain dopamine neurons. *Neuroreport*. 1999;10(2):221–226. DOI: 10.1097/00001756-199902050-00004
78. Bonci A, Malenka RC. Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and GABAergic cells in the ventral tegmental area. *J Neurosci*. 1999;19(10):3723–3730. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-10-03723.1999
79. Mansvelter HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron*. 2000;27(2):349–357. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)00042-8
80. Liu QS, Pu L, Poo MM. Repeated cocaine exposure in vivo facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons. *Nature*. 2005;437:1027–1031. DOI: 10.1038/nature04050
81. Jones S, Kornblum JL, Kauer JA. Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area. *J Neurosci*. 2000;20(15):5575–5580. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-05575.2000
82. Thomas MT, Malenka RC, Bonci A. Modulation of long-term depression by dopamine in the mesolimbic system. *J Neurosci*. 2000;20(15):5581–5586. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-05581.2000
83. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*. 2003;37(4):577–582. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00021-7
84. Faleiro LJ, Jones S, Kauer JA. Rapid synaptic plasticity of glutamatergic synapses on dopamine neurons in the ventral tegmental area in response to acute amphetamine injection. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:2115–2125. DOI: 10.1038/sj.npp.1300495
85. Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:103–126. DOI: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758
86. Carlezon WA, Boundy VA, Haile CN, et al. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer. *Science*. 1997;277(5327):812–814. DOI: 10.1126/science.277.5327.812
87. Dong Y, Saal D, Thomas M, et al. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice. *PNAS USA*. 2004;101(39):14282–14287. DOI: 10.1073/pnas.0401553101
88. Liu SJ, Zukin RS. Ca^{2+} -permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neurosci*. 2007;30(3):126–134. DOI: 10.1016/j.tins.2007.01.006
89. Carlezon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluA1 in the mid-brain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends Neurosci*. 2002;25(12):610–615. DOI: 10.1016/S0166-2236(02)02289-0
90. Ju W, Morishita W, Tsui J, et al. Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors. *Nat Neurosci*. 2004;7:244–253. DOI: 10.1038/nn1189
91. Clem RL, Barth A. Pathway-specific trafficking of native AMPARs by in vivo experience. *Neuron*. 2006;49(5):663–670. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.01.019
92. Plant K, Pelkey KA, Bortolotto ZA, et al. Transient incorporation of native GluR2-lacking AMPA receptors during hippocampal long-term potentiation. *Nat Neurosci*. 2006;9:602–604. DOI: 10.1038/nn1678
93. Cull-Candy SG, Farrant M. Ca^{2+} -permeable AMPA receptors and their auxiliary subunits in synaptic plasticity and disease. *J Physiol*. 2021;599(10):2655–2671. DOI: 10.1113/JP279029

- 94.** Bellone C, Luscher C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed *in vivo* by mGluR-dependent long-term depression. *Nat Neurosci.* 2006;9(5):636–641. DOI: 10.1038/nn1682
- 95.** Yuan T, Mameli M, O'Connor EC, et al. Expression of cocaine-evoked synaptic plasticity by GluN3A-containing NMDA receptors. *Neuron.* 2013;80(4):1025–1038. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.050
- 96.** Conrad KL, Tseng KY, Uejima JL, et al. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving. *Nature.* 2008;454:118–121. DOI: 10.1038/nature06995
- 97.** Scheyer AF, Christian DT, Wolf ME, Tseng KY. Emergence of endocytosis-dependent mGlu1 LTD at nucleus accumbens synapses after withdrawal from cocaine self-administration. *Front Synaptic Neurosci.* 2018;10:36. DOI: 10.3389/fnsyn.2018.00036
- 98.** Mameli M, Bellone C, Brown MTC, Luscher C. Cocaine inverts rules for synaptic plasticity of glutamate transmission in the ventral tegmental area. *Nat Neurosci.* 2011;14:414–416. DOI: 10.1038/nn.2763
- 99.** Argilli E, Sibley DR, Malenka RC, et al., Mechanism and time course of cocaine-induced long-term potentiation in the ventral tegmental area. *J Neurosci.* 2008;28(37):9092–9100. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1001-08.2008
- 100.** Mameli M, Halbout B, Creton C, et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: Persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. *Nat Neurosci.* 2009;12(8):1036–1041. DOI: 10.1038/nn.2367
- 101.** McCutcheon JE, Wang X, Tseng KY, et al. Calcium-permeable AMPA receptors are present in nucleus accumbens synapses after prolonged withdrawal from cocaine self-administration but not experimenter-administered cocaine. *J Neurosci.* 2011;31(15):5737–5743. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0350-11.2011
- 102.** Bellone C, Luscher C. mGluRs induce a long-term depression in the ventral tegmental area that involves a switch of the subunit composition of AMPA receptors. *Eur J Neurosci.* 2005;21(5):1280–1288. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03979.x
- 103.** McCutcheon JE, Loweth JA, Ford KA, et al. Group I mGluR activation reverses cocaine-induced accumulation of calcium-permeable AMPA receptors in nucleus accumbens synapses via a protein kinase C-dependent mechanism. *J Neurosci.* 2011;31(41):14536–14541. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3625-11.2011
- 104.** Ruan H, Yao W-D. Loss of mGluA1-LTD following cocaine exposure accumulates Ca²⁺-permeable AMPA receptors and facilitates synaptic potentiation in the prefrontal cortex. *J Neurogenet.* 2021;35(4):358–369. DOI: 10.1080/01677063.2021.1931180
- 105.** Robinson TE, Becker JB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* 1986;396(2):157–198. DOI: 10.1016/s0006-8993(86)80193-7
- 106.** Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, et al. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci.* 2004;27(8):468–474. DOI: 10.1016/j.tins.2004.06.006
- 107.** Gabbott PL, Warner TA, Jays PR, et al. Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol.* 2005;492(2):145–177. DOI: 10.1002/cne.20738
- 108.** Hoover WB, Vertes RP. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct.* 2007;212(2):149–179. DOI: 10.1007/s00429-007-0150-4
- 109.** Pierce RC, Wolf ME. Psychostimulant-induced neuroadaptations in nucleus accumbens AMPA receptor transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(2):a012021. DOI: 10.1101/cshperspect.a012021
- 110.** Wolf ME, Ferrario CR. AMPA receptor plasticity in the nucleus accumbens after repeated exposure to cocaine. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(2):185–211. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.013
- 111.** Ping A, Xi J, Prasad BM, et al. Contributions of nucleus accumbens core and shell GluR1 containing AMPA receptors in AMPA- and cocaine-primed reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Brain Res.* 2008;1215:173–182. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.03.088
- 112.** Famous KR, Kumaresan V, Sadri-Vakili G, et al. Phosphorylation-dependent trafficking of GluR2-containing AMPA receptors in the nucleus accumbens plays a critical role in the reinstatement of cocaine seeking. *J Neurosci.* 2008;28(43):11061–11070. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1221-08.2008
- 113.** Purgianto A, Scheyer AF, Loweth JA, et al. Different adaptations in AMPA receptor transmission in the nucleus accumbens after short vs long access cocaine self-administration regimens. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(9):1789–1797. DOI: 10.1038/npp.2013.78
- 114.** Scheyer AF, Wolf ME, Tseng KY. A protein synthesis-dependent mechanism sustains calcium-permeable AMPA receptor transmission in nucleus accumbens synapses during withdrawal from cocaine self-administration. *J Neurosci.* 2014;34(8):3095–3100. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4940-13.2014
- 115.** Lee K, Goodman L, Fourie C, et al. AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2016;103:203–261. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.004
- 116.** Faccidomo S, Cogan ES, Hon OJ, et al. Calcium-permeable AMPA receptor activity and GluA1 trafficking in the basolateral amygdala regulate operant alcohol self-administration. *Addict Biol.* 2021;26(5):e13049. DOI: 10.1111/adb.13049
- 117.** Russell SE, Puttick DJ, Sawyer AM, et al. Nucleus Accumbens AMPA Receptors Are Necessary for Morphine-Withdrawal-Induced Negative-Affective States in Rats. *J Neurosci.* 2016;36(21):5748–5762. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2875-12.2016
- 118.** Zhu Y, Wienecke CF, Nachtrab G, Chen XA thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence. *Nature.* 2016;530:219–222. DOI: 10.1038/nature16954
- 119.** Vekovischeva OY, Zamanillo D, Echenko O, et al. Morphine-induced dependence and sensitization are altered in mice deficient in AMPA-type glutamate receptor-A subunits. *J Neurosci.* 2001;21(12):4451–4459. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-12-04451.2001
- 120.** Carlezon WA, Wise RA. Microinjections of phencyclidine (PCP) and related drugs into nucleus accumbens shell potentiate medial forebrain bundle brain stimulation reward. *Psychopharmacologia.* 1996;128:413–420. DOI: 10.1007/s002130050151
- 121.** Bari AA, Pierce RC. D1-like and D2 dopamine receptor antagonists administered into the shell subregion of the rat nucleus accumbens decrease cocaine, but not food, reinforcement. *Neuroscience.* 2005;135(3):959–968. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.06.048
- 122.** Chartoff EH, Pliakas AM, Carlezon WA. Microinjection of the L-type calcium channel antagonist diltiazem into the ventral nucleus accumbens shell facilitates cocaine-induced conditioned place preferences. *Biol Psychiatry.* 2006;59(12):1236–1239. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.09.024
- 123.** Peoples LL, West MO. Phasic firing of single neurons in the rat nucleus accumbens correlated with the timing of intravenous cocaine self-administration. *J Neurosci.* 1996;16(10):3459–3473. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-10-03459.1996

124. Carelli RM. The nucleus accumbens and reward: neurophysiological investigations in behaving animals. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2002;1(4):281–296. DOI: 10.1177/1534582302238338
125. Roitman MF, Wheeler RA, Carelli RM. Nucleus Accumbens neurons are innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output. *Neuron*. 2005;45(4):587–597. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.055
126. Kelz MB, Chen J, Carlezon WA, et al. Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature*. 1999;401:272–276. DOI: 10.1038/45790
127. Todtenkopf MS, Parsegian A, Naydenov A, et al. Brain reward regulated by AMPA receptor subunits in nucleus accumbens shell. *J Neurosci*. 2006;26(45):11665–11669. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3070-06.2006
128. Nelson EC, Agrawal A, Heath AC, et al. Evidence of CNH3 involvement in opioid dependence. *Mol Psychiatry*. 2016;21:608–614. DOI: 10.1038/mp.2015.102
129. McFarland K, Kalivas PW. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci*. 2001;21(21):8655–8663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-21-08655.2001
130. LaLumiere RT, Kalivas PW. Glutamate release in the nucleus accumbens core is necessary for heroin seeking. *J Neurosci*. 2008;28(12):3170–3177. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5129-07.2008
131. Hearing MC, Jedynek J, Ebner SR, et al. Reversal of morphine-induced cell-type-specific synaptic plasticity in the nucleus accumbens shell blocks reinstatement. *PNAS USA*. 2016;113(3):757–762. DOI: 10.1073/pnas.1519248113
132. Magazanik LG, Antonov SM, Gmiro VE. Mekhanizmy aktivatsii i blokirovaniya postsinapticheskoi membrany, chuvstvitel'noi k glutamatu. *Biologicheskie membrany*. 1984;1(2):130–140. (In Russ.)
133. Magazanik LG, Buldakova SL, SamoiloVA MV, et al. Block of open channels of recombinant AMPA receptors and native AMPA/kainate receptors by adamantane derivatives. *J Physiol Lond*. 1997;505(3):655–663. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1997.655ba.x
134. Gmiro VE, Groisman SD, LukomskaYa NYa, et al. Izbiratel'nye blokatory parasimpaticheskikh gangliov. *Doklady Akademii Nauk*. 1987;292(2):497–501. (In Russ.)
135. Skatchkov SN, Buldakova SL, Veh RW, et al. AMPAR channel block and potentiation by spermine and IEM 1460. *Abstr Soc Neurosci*. 2002.
136. Gmiro VE, Serdyuk SE. Bis-ammonium adamantane-containing compounds: new modulators of polyamine site. *Experimental and clinical pharmacology*. 2000;63(3):16–20. (In Russ.)
137. Gmiro VE, Groisman SD, Efremov OM. Peripheral and central routes of administration of quaternary ammonium compound IEM-1460 are equally potent in reducing the severity of nicotine-induced seizures in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2008;146(7):22–25. (In Russ.) DOI: 10.1007/s10517-008-0229-9
138. Serdyuk SE, Gmiro VE. Combined blockade of $\alpha 3\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptors and GluR1 AMPA receptors in rats prevents kainate-induced tonic-clonic seizures. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;143(5):548–550. (In Russ.) DOI: 10.1007/s10517-007-0195-7
139. Serdyuk SE, Gmiro VE. IEM-1460 and Spermine Potentiate the Analgesic Actions of Fentanyl and Analgin in Rats. *Russian journal of physiology*. 2013;99(12):1361–1365. (In Russ.) DOI: 10.1007/s11055-015-0128-2
140. Szczurowska E, Mareš P. An antagonist of calcium permeable AMPA receptors, IEM1460: Anticonvulsant action in immature rats? *Epilepsy Res*. 2015;109:106–113. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.10.020
141. Umino M, Umino A, Nishikawa T. Effects of selective calcium-permeable AMPA receptor blockade by IEM 1460 on psychotomimetic-induced hyperactivity in the mouse. *J Neural Transm. (Vienna)*. 2018;125(4):705–711. DOI: 10.1007/s00702-017-1827-3
142. Kobylecki C, Cenci MA, Crossman AR, Ravenscroft P. Calcium-permeable AMPA receptors are involved in the induction and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2010;114(2):499–511. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06776.x
143. Kobylecki C, Crossman AR, Ravenscroft P. Alternative splicing of AMPA receptor subunits in the 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Exp Neurol*. 2013;247:476–484. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.01.019
144. Kopach O, Kao S-C, Petralia RS, et al. Inflammation alters trafficking of extrasynaptic AMPA receptors in tonically firing lamina II neurons of the rat spinal dorsal horn. *Pain*. 2011;152(4):912–923. DOI: 10.1016/j.pain.2011.01.016
145. Kopach O, Krotov V, Goncharenko J, Voitenko N. Inhibition of Spinal Ca(2+)-Permeable AMPA Receptors with Dicationic Compounds Alleviates Persistent Inflammatory Pain without Adverse Effects. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:50. DOI: 10.3389/fncel.2016.00050
146. Adotevi N, Lewczuk E, Sun H, et al. AMPA receptor plasticity sustains severe, fatal status epilepticus. *J Ann Neurol*. 2020;87(1):84–96. DOI: 10.1002/ana.25635
147. Koval OM, Voitenko LP, Skok MV, et al. The beta-subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the neurons of the guinea pig inferior mesenteric ganglion. *Neurosci Lett*. 2004;365(2):143–146. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.04.071
148. Wang N, Orr-Urtreger A, Chapman J, et al. Deficiency of nicotinic acetylcholine receptor beta 4 subunit causes autonomic cardiac and intestinal dysfunction. *Mol Pharmacol*. 2003;63(3):574–580. DOI: 10.1124/mol.63.3.574
149. Zhou X, Ren J, Brown E, et al. Pharmacological properties of nicotinic acetylcholine receptors expressed by guinea pig small intestinal myenteric neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):889–897. DOI: 10.1124/jpet.102.033548
150. Nelson ME, Wang F, Kuryatov A, et al. Functional properties of human nicotinic AChRs expressed by IMR-32 neuroblastoma cells resemble those of $\alpha 3\beta 4$ AChRs expressed in permanently transfected HEK cells. *J Gen Physiol*. 2001;118(5):563–582. DOI: 10.1085/jgp.118.5.563
151. Kuryatov A, Olale F, Cooper J, et al. Human $\alpha 6$ AChR subtypes: subunit composition, assembly, and pharmacological responses. *Neuropharmacology*. 2000;39(13):2570–2590. DOI: 10.1016/S0028-3908(00)00144-1
152. Alkondon M, Pereira EF, Albuquerque EX. NMDA and AMPA receptors contribute to the nicotinic cholinergic excitation of CA1 interneurons in the rat hippocampus. *J Neurophysiol*. 2003;90(3):1613–1625. DOI: 10.1152/jn.00214.2003
153. Alkondon M, Albuquerque EX. The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex. *Prog Brain Res*. 2004;145:109–120. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)45007-3
154. Glick SD, Maisonneuve IM, Kitchen BA, Fleck MW. Antagonism of $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur J Pharmacol*. 2002;438(1-2):99–105. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01284-0

- 155.** Glick SD, Maisonneuve IM, Kitchen BA. Modulation of nicotine self-administration in rats by combination therapy with agents blocking $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol.* 2002;448(2-3):185–191. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01944-1
- 156.** Serdyuk SE, Gmiro VE. Blockade of the $\alpha 3\beta 4$ N-cholinergic receptors and GluR1 AMPA receptors eliminates clonic-tonic nicotinic and kainate seizures. *Experimental and clinical pharmacology.* 2008;71(4):14–17. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-4-14-17
- 157.** Antonov SM, Johnson JW, Lukomskaya NY, et al. Novel adamantane derivatives act as blockers of open ligand-gated channels and as anticonvulsants. *Mol Pharmacol.* 1995;47(3):558–567.
- 158.** Tikhonov DB, Samoilova MV, Buldakova SL, et al. Voltage-dependent block of native AMPA receptor channels by dicationic compounds. *Br J Pharmacol.* 2000;129(2):265–274. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703043
- 159.** Gmiro VE, Zhuravskii AV, Komissarov IV, Tikhonov VN. A comparative study of the anti-amnesic properties of fast NMDA channel blockers and polyamines. *Experimental and clinical pharmacology.* 2002;65(1):11–14. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2002-65-1-11-14
- 160.** Tzschenke TM, Schmidt WJ. Glutamatergic mechanisms in addiction. *Mol Psychiatry.* 2003;8(4):373–382. DOI: 10.1038/sj.mp.4001269
- 161.** Chen SR, Zhang J, Chen H, Pan H-L. Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathic Pain Is Associated with Potentiated Calcium-Permeable AMPA Receptor Activity in the Spinal Cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;371(2):242–249. DOI: 10.1124/jpet.119.261339
- 162.** Rosenberg EC, Lippman-Bell JJ, Handy M, et al. Regulation of seizure-induced MeCP2 Ser421 phosphorylation in the developing brain. *Neurobiol Dis.* 2018;116:120–130. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.001
- 163.** Potapkin AM, Lebedev AA, Gmiro VE, et al. Study of reinforcing properties of new antagonists of glutamate receptors. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2015;15(1):41–47. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15141-47
- 164.** Hu N, Rutherford MA, Green SH. Protection of cochlear synapses from noise-induced excitotoxic trauma by blockade of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors. *PNAS.* 2020;117(7):3828–3838. DOI: 10.1073/pnas.1914247117
- 165.** Xia Y, Portugal GS, Fakira AK, et al. Hippocampal GluA1-containing AMPA receptors mediate context-dependent sensitization to morphine. *J Neurosci.* 2011;31(45):16279–16291. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3835-11.2011
- 166.** Gryder DS, Rogawski MA. Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *J Neurosci.* 2003;23(18):7069–7074. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-18-07069.2003
- 167.** Guglielmo R, Martinotti G, Quatralo M, et al. Topiramate in alcohol use disorders: Review and update. *CNS Drugs.* 2015;29(5):383–395. DOI: 10.1007/s40263-015-0244-0
- 168.** Blodgett JC, Del RAC, Maisel NC, Finney JW. A meta-analysis of topiramate's effects for individuals with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clin Exp Res.* 2014;38(6):1481–1488. DOI: 10.1111/acer.12411
- 169.** Shinn AK, Greenfield SF. Topiramate in the treatment of substance-related disorders: A critical review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(5):634–648. DOI: 10.4088/JCP.08r04062gry.
- 170.** Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, et al. Topiramate's effects on cocaine-induced subjective mood, craving and preference for money over drug taking. *Addict Biol.* 2013;18(3):405–416. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00499.x
- 171.** Kim JH, Lawrence AJ. Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction. Expert Opinion on Investigational. *Drugs.* 2014;23(8):1105–1122. DOI: 10.1517/13543784.2014.915312
- 172.** Elkashef A, Kahn R, Yu E, et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: A multi-center placebo-controlled trial. *Addiction.* 2012;107(7):1297–1306. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03771.x
- 173.** Plosker GL. Acamprosate: A Review of Its Use in Alcohol Dependence. *Drugs.* 2015;75(11):1255–1268. DOI: 10.1007/s40265-015-0423-9
- 174.** De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs.* 2005;19(6):517–537. DOI: 10.2165/00023210-200519060-00004
- 175.** Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprosate. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(2):315–323. DOI: 10.1111/bcp.12070
- 176.** Montemirto C, Angebrandt A, Wang T-Y, et al. Mechanistic insights into the efficacy of memantine in treating certain drug addicts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;111:110409. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110409
- 177.** Gmiro VE, Zhigulin AS. Search for selective GluA1 AMPA receptor antagonists in a series of dicationic compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2022;56(3):8–14. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-3-8-14

ОБ АВТОРАХ

***Александр Михайлович Потапкин**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: potanin.alexander@yandex.ru

Валерий Евгеньевич Гмиро, канд. хим. наук;
eLibrary SPIN: 1526-2154

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477. E-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

Aleksandr M. Potapkin, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022,
Russia. E-mail: potanin.alexander@yandex.ru

Valerii E. Gmiro, MD, Cand. Sci. (Chemistry);
eLibrary SPIN: 1526-2154.

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
e-Library SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author