

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

ПСИХО **Ф** **АРМАКОЛОГИЯ**
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ **Н** **АРКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

PSYCHO **P** **HARMACOLOGY**
AND BIOLOGICAL **N** **ARCOLOGY**



ТОМ 13
VOLUME 13

ВЫПУСК 3
ISSUE 3

2022

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)

ISSN 2070-5670 (Online)

Том 13 | Выпуск 3 | 2022

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Журнал основан в 2000 году
в Санкт-Петербурге

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

WorldCat

CyberLeninka

CrossRef

Dimensions

Google Scholar

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-rg.ru>. Подписной индекс
на полугодие — **85777**, на год — **85778**.
Подписка на электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com>; elibrary.ru

Выпуски журнала размещены на сайте:
<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*

Корректор: *И.В. Смирнова*

Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 6,75.

Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104,

лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.

Заказ № 3-1878-IV. Подписано в печать 30.09.2022.

Дата выхода в свет 12.10.2022

Цена свободная.

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия)

Алан Валерьевич Калугев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>

Андрей Андреевич Лебедев, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7325-8027>

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Международный редакционный совет

Вячеслав Павлович Ганопольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA)

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Аширали Зурдинович Зурдинов, академик Киргизской НАН, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)

Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)

Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Ольга Викторовна Левченкова, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)

Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)

Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)

Charles Neteroff, профессор (Miami, USA)

Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)

Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)

Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград)

Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва)

Вaoфeng Yang, профессор (Harbin, China)

Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2022

ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**The journal was founded
in Saint Petersburg in 2000**

Published 4 times a year

INDEXING

elibrary.ru
WorldCat
CyberLeninka
CrossRef
Dimensions
Google Scholar

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription to the printed version:

<https://journals.eco-vector.com>

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 13 | Issue 3 | 2022

QUARTERY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Izhevsk, Russia)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biol.) (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8725-8095>

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Smolensk, Russia)

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Med.) (Sochi, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7325-8027>

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

EDITORIAL COUNCIL

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA)

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Ashirali Z. Zurdinov, Academician of the Kyrgyz National Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Bryansk, Russia)

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Med.) (Smolensk, Russia)

Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Med.) (Irkutsk, Russia)

Varey P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Aktobe, Kazakhstan)

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vagif Soultanov, Professor (Melbourne, Australia)

Viktor I. Tikhanov, MD, Dr. Sci. (Med.) (Blagoveschensk, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Volgograd, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Yang Baofeng, Professor. (Harbin, China)

Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

16+

© Eco-Vector, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|---|
| Обращение главного редактора журнала | 5 |
|--|---|

ОБЗОР

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

| | |
|--|---|
| Селективные антагонисты кальций-проницаемых GluA1 AMPA-рецепторов в качестве потенциальных антиаддиктивных средств | 7 |
|--|---|

НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

В.А. Батурин, Э.В. Бейер, М.В. Батурина

| | |
|---|----|
| Возможные аутоиммунные механизмы регуляции поведения крыс в тесте «открытое поле» | 31 |
|---|----|

А.А. Блаженко, П.П. Хохлов, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, С.В. Казаков, П.Д. Шабанов

| | |
|---|----|
| Содержание грелина в разных отделах головного мозга у <i>Danio rerio</i> после стрессорного воздействия | 37 |
|---|----|

ИЗ ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ

О.Н. Забродин, В.И. Страшнов

| | |
|---|----|
| К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию отдела фармакологии имени С.В. Аничкова) | 43 |
|---|----|

CONTENTS

| | |
|--|---|
| Letter of the Editor-in-Chief of the Journal | 5 |
|--|---|

REVIEW

A.M. Potapkin, V.E. Gmiro, P.D. Shabanov

| | |
|---|---|
| Selective antagonists of calcium-permeable GluA1 AMPA-receptors as potential antiaddictive agents | 7 |
|---|---|

NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY

V.A. Baturin, E.V. Beyer, M.V. Baturina

| | |
|---|----|
| Possible autoimmune mechanisms of regulation of rat behavior in the "open field" test | 31 |
|---|----|

A.A. Blazhenko, P.P. Khokhlov, A.A. Lebedev, Eu.R. Bychkov, S.V. Kazakov, P.D. Shabanov

| | |
|---|----|
| Ghrelin levels in different brain regions in <i>Danio rerio</i> exposed to stress | 37 |
|---|----|

FROM THE HISTORY OF PHARMACOLOGY

O.N. Zabrodin, V.I. Strashnov

| | |
|---|----|
| On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, disorders, and correction in the Institute of Experimental Medicine (100 th anniversary of the S.V. Anichkov Department of Pharmacology) | 43 |
|---|----|

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!



Обращаюсь к вам с приятной новостью о возрождении журнала «Психофармакология и биологическая наркология» с 2022 г.

Напомню, что журнал был основан в 2000 г. и выпускался до 2012 г. С 2006 по 2013 г. он входил в международную базу данных Scopus. Всего было выпущено 29 номеров в составе 12 томов. Все они представлены в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и национальной научной электронной базе данных eLibrary. Закрытие журнала было связано с финансовыми проблемами. В настоящее время его планирует выпускать издательство «Эко-Вектор», на сайте которого находятся в настоящее время более 100 научных журналов.

Тематика журнала остается традиционной и исходит из названия журнала и его политики — это научные обзоры, оригинальные исследования в области нейро- и психофармакологии, психонейроэндокринологии, пептидной фармакологии, описание и уточнение мишеней и механизмов действия лекарственных веществ, влияющих на центральную нервную систему, биологические механизмы химических (алкоголизм и другие наркомании и токсикомании) и нехимических (игровая, пищевая) зависимостей, вопросы клинической фармакодинамики и фармакокинетики нейропсихотропных средств, лекции для врачей и студентов, рецензии на книги, персоналии известных ученых, статьи по истории науки.

В состав редакционной коллегии вошли ведущие российские ученые, специализирующиеся по теме журнала, из Санкт-Петербурга, Москвы, Смоленска, Волгограда, Сочи. Несмотря на географическую удаленность этих городов, традиция научного общения посредством интернета делает работу редакционных органов журнала успешной и оптимальной без очного общения, хотя оно крайне желательно для научного взаимообогащения. В международный редакционный совет вошли известные отечественные и коллеги из стран СНГ и дальнего зарубежья. К сожалению, многие из членов редакционной коллегии и редакционного совета журнала, вышедшего в 2000–2012 гг., ушли из жизни (академик РАН Ю.Д. Игнатов, члены-корреспонденты РАН Н.С. Сапронов и К.С. Раевский, профессора Н.А. Лосев и В.А. Крауз и др.), вместо них в редакционную коллегию введены новые, более молодые профессиональные кадры.

Несмотря на известное обилие издаваемых в настоящее время в России журналов по фармакологии, выражаю уверенность, что «Психофармакология и биологическая наркология» займет достойное место в научной жизни России и заполнит свою, крайне значимую, нишу в области изучения нейропсихотропных веществ и средств профилактики и лечения химических и нехимических зависимостей. Работ в этой области, к сожалению, в России публикуется недостаточно, и они, как правило, разрознены, поскольку большей частью размещаются в непрофильных журналах, а запросы общества по данным проблемам только возрастают. Речь идет, в первую очередь, о средствах лечения посттравматических стрессовых расстройств, поддержании психического и репродуктивного здоровья, биологической профилактике

и лечении химических и нехимических зависимостей, пептидной фармакологии, а также рассмотрении специальных вопросов расширения объектов и методического аппарата фармакологических исследований за счет дополнительного привлечения новых моделей на рыбах (например, *Danio rerio*), насекомых, микробиологических объектах, в том числе с помощью традиционных и генноинженерных молекул и конструкций.

Главный редактор журнала
профессор П.Д. Шабанов

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 сенситивизированной 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

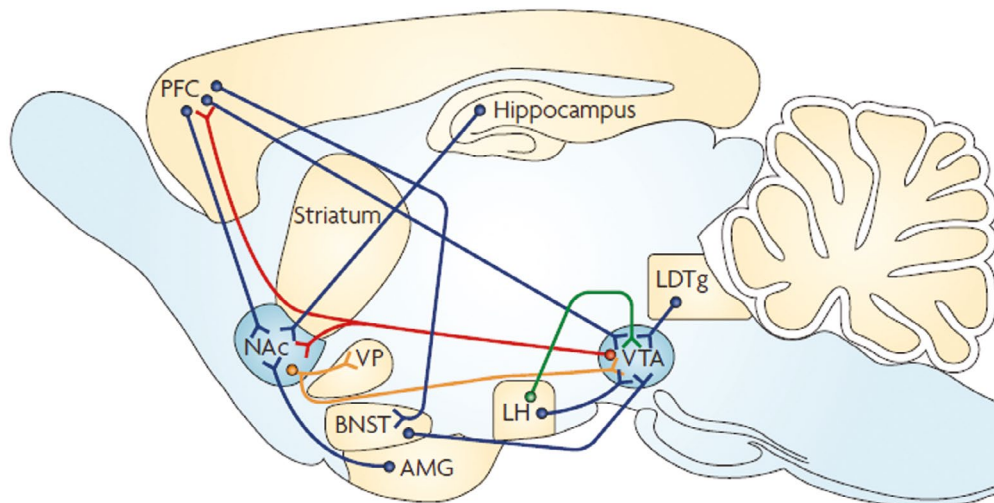


Рис. 1. Упрощенная схема мезолимбической дофаминовой системы в мозге крысы с выделением основных входов в прилежащее ядро (NAC) и вентральную область покрышки (VTA) (глутаматергические проекции — синий; дофаминергические проекции — красный; ГАМКергические проекции — оранжевый; орексинергические проекции — 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 измерении 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 вызывала сенсibilизированные 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 сенсibilизация 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 сенсibilизации [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 блоктору AMPAR *Naspm* в средних шипиковых нейронах NAC [96]. На 45-й день отмены введение *Naspm* 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 метаболитных 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 метаболитного 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 миндалину [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 выходов 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 нейрохимических 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].

Индуцированное 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 (Toxris 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.

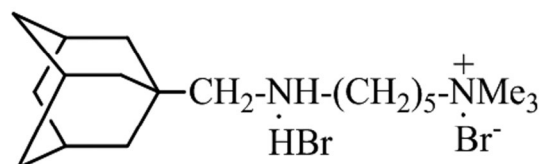


Рис. 2. Глутаматный блокатор ИЭМ-1460

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 потенции, 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 метамфетаминевой 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

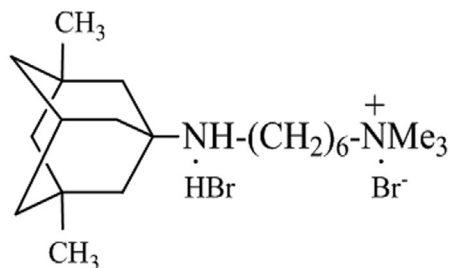


Рис. 3. Глутаматный блокатор ИЭМ-2131

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

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.

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

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. Tzschenke 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. Tzschenke 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., Turkonis 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 Ca²⁺-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., Quatralo 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, Turkani 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.** Montemitto C, Angebrandt A, Wang T-Y, et al. Mechanistic insights into the efficacy of memantine in treating certain drug addiction. *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

УДК 616-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267161>

Научная статья

Возможные аутоиммунные механизмы регуляции поведения крыс в тесте «открытое поле»*

В.А. Батурин, Э.В. Бейер, М.В. Батурина

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Актуальность. В последние годы внимание исследователей привлекают аутоиммунные механизмы регуляции физиологических процессов. В ответ на повреждение или экспрессию белков происходит увеличение уровней аутоантител, которые обеспечивают восстановление нарушенного равновесия. Высокие уровни аутоантител обнаруживаются при многих заболеваниях.

Цель — оценить уровни аутоантител в сыворотке крови у экспериментальных животных с оценкой их поведения в тесте «открытое поле».

Материалы и методы. Из 32 крыс-самцов сформировано две группы: 1-я — не подвергавшаяся и 2-я — подвергавшаяся стрессированию в течение 7 дней путем наложения зажима на кожную складку на 15 мин ежедневно. Через 3 сут после последней стресс-процедуры проводили тестирование в открытом поле. После оценки поведения получили сыворотку крови и определяли уровень аутоантител к дофаминовым рецепторам (DR1 и DR2), NMDA-рецепторам (NR1, NR2A, NR2B).

Результаты. Крысы 2-й группы по сравнению с 1-й реже посещали центральные зоны поля, была ниже вертикальная активность, они реже совершали акты умывания. Во 2-й группе были выше уровни аутоантител к DR1 и DR2, но ниже к NR2B. Корреляционный анализ выявил, что у крыс 2-й группы уровень аутоантител к DR2 связан с горизонтальной активностью ($r = -0,60$). У крыс 1-й группы установлена связь уровня аутоантител к NR2B и количества пробежек через центральные зоны поля ($r = +0,68$).

Заключение. Учитывая выявленную связь уровня аутоантител с активностью в открытом поле, можно предположить, что степень повышения титров иммуноглобулина G (IgG) в крови к рецепторам DR2 отражает выраженность сдвигов в поведении животных при стрессе. С другой стороны, в связи с появившимися данными о возможности проникновения IgG через гематоэнцефалический барьер, можно предположить и влияние аутоантител на рецепторы дофамина головного мозга с ограничением активности дофаминергической системы.

Ключевые слова: крысы; тест «открытое поле»; аутоантитела; рецепторы дофамина; NMDA-рецепторы.

Как цитировать:

Батурин В.А., Бейер Э.В., Батурина М.В. Возможные аутоиммунные механизмы регуляции поведения крыс в тесте «открытое поле» // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 3. С. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267161>

* Публикуется по рекомендации оргкомитета II Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология», Ставрополь, 6–10 октября 2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267161>

Research Article

Possible autoimmune mechanisms of regulation of rat behavior in the “open field” test

Vladimir A. Baturin, Edward V. Beyer, Maria V. Baturina

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

BACKGROUND: In recent years, researchers have demonstrated interest in the autoimmune mechanisms of regulation of physiological processes. In response to damage or protein expression, the levels of autoantibodies increased to ensure the restoration of the disturbed balance. Levels of autoantibodies are high in many diseases.

AIM: The aim of this study was to assess the levels of autoantibodies in the blood serum of experimental animals and evaluate their behavior in the “open field” test.

MATERIALS AND METHODS: Of 32 male rats, two groups were formed: group 1 was not exposed to stress, whereas group 2 was subjected to stress for 7 days by applying a clamp on the skin fold for 15 min daily. Three days after the last stress procedure, testing was conducted in the “open field.” After assessing the behavior, blood serum was obtained, and the levels of autoantibodies to dopamine receptors (DR1 and DR2) and NMDA receptors (NR1, NR2A, and NR2B) were determined.

RESULTS: Compared with group 1, group 2 visited the central zones of the field less often, had lower vertical activity, and less often performed acts of washing. In group 2, the levels of autoantibodies to DR1 and DR2 were higher, but to NR2B were lower. Correlation analysis revealed that in group 2, the level of autoantibodies to DR2 was associated with horizontal activity ($r = -0.60$). In group 1, a relationship was established between the level of autoantibodies to NR2B and the number of runs through the central zones of the field ($r = +0.68$).

CONCLUSIONS: Taking into account the revealed relationship between the levels of autoantibodies and activity in the open field, the degree of increase in blood IgG titers to DR2 receptors may reflect the severity of changes in the behaviors of animals under stress. Conversely, in connection with the emerging data on the possibility of IgG penetration through the blood–brain barrier, the effect of autoantibodies on brain dopamine receptors with a limited activity of the dopaminergic system may be considered.

Keywords: rats; “open field” test; autoantibodies; dopamine receptors; NMDA receptors.

To cite this article:

Baturin VA, Beyer EV, Baturina MV. Possible autoimmune mechanisms of regulation of rat behavior in the “open field” test. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):31–35. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267161>

Received: 05.06.2022

Accepted: 20.07.2022

Published: 29.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы внимание исследователей привлекают аутоиммунные механизмы регуляции физиологических процессов. В ответ на повреждение или экспрессию белков происходит увеличение уровней аутоантител, которые обеспечивают восстановление нарушенного равновесия. Высокие уровни аутоантител обнаруживаются при многих заболеваниях. Так, при нарушениях мозгового кровообращения выявляют высокие уровни аутоантител к белку S100, основному белку миелина, NMDA-рецепторам [3]. Обнаружено повышение содержания аутоантител, особенно нейроспецифических, у пациентов, перенесших COVID-19 [1]. Показано, что у больных шизофренией увеличено количество аутоантител к дофаминовым и NMDA-рецепторам [4]. Ранее нами было установлено, что длительное введение антипсихотических средств (галоперидол, рисперидон) крысам также может существенно повышать уровни аутоантител к дофаминовым рецепторам, NMDA-рецепторам, дофамину, белку S100 [2]. В связи с этим было выдвинуто предположение о вовлечении аутоиммунных механизмов в реализацию фармакологического действия психотропных препаратов. Соответственно можно было предполагать участие нейроспецифических аутоантител в регуляции поведения. Поэтому представлялось интересным оценить уровни аутоантител в сыворотке крови у экспериментальных животных с оценкой их поведения в тесте «открытое поле».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось в соответствии с положениями Женевской конвенции 1985 г. «Международные принципы биомедицинских исследований с использованием животных» и Хельсинкской декларации 2000 г. о гуманном отношении к животным, а также Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г.

Опыты были выполнены на 32 крысах линии Вистар, самцах, массой тела 270–320 г. Животные содержались

в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. Были сформированы две группы: 1-я не подвергалась стресс-воздействию (20 крыс; животных 2-й группы (12 крыс) подвергали стрессу в течение 7 дней, фиксируя крыс зажимом за кожную складку на 15 мин. Через 3 сут после последней стресс-процедуры проводили тестирование в открытом поле. Оценивали в течение 3 мин число пройденных краевых зон, а также количество переходов через центральный сектор освещенного поля. Регистрировали число вертикальных стоек, а также количество обследованных отверстий в полу арены. Подсчитывали также количество актов умывания (длительный груминг). В сыворотке крови оценивали концентрацию аутоантител (иммуноглобулин G, IgG) к дофаминовым рецепторам 1-го и 2-го типов и дофамину, а также к NMDA-рецепторам (NR1, NR2A, NR2B) с помощью тест-систем иммуноферментного анализа (ИФА, ООО НПО «Иммунотэкс», Россия). Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе. Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США). С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения. Учитывая, что был выявлен ненормальный характер распределения, для сравнения групп применяли критерий Манна – Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Проводился также корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поведение в открытом поле группы крыс, которых подвергали повторному стрессированию (2-я группа), отличалось низким количеством посещений центрального сектора арены, а также существенным ограничением количества актов умывания (табл. 1). Вертикальная активность была ниже, эти крысы заметно реже совершали акты груминга (умывания). Подобные различия позволяют полагать, что стрессированные крысы имеют более высокий уровень тревожности.

Таблица 1. Оценка поведения в открытом поле и уровней аутоантител к рецепторам в сыворотке крови крыс

Table 1. Assessment of open field behavior and levels of autoantibodies to receptors in the blood serum of rats

| Показатели поведения в открытом поле | Группа 1 (без стресса) | Группа 2 (стрессированные) | Статистическая значимость различий, p |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|
| Пересечение краевых зон | 18,0 (15,5–21,5) | 14,4 (2–27,5) | > 0,05 |
| Пересечение центральной зоны | 3,5 (3,0–4,0) | 0 | 0,00002 |
| Исследовательская активность | 2,0 (1,0–3,0) | 1,5 (1,0–2,0) | > 0,05 |
| Число вертикальных стоек | 5,0 (4,0–6,5) | 3,5 (2,0–6,5) | 0,0009 |
| Число актов груминга (умываний) | 3,0 (2,0–4,5) | 0,5 (0–2,0) | 0,0002 |

Примечание. Представлены медианы и значения Q25–Q75 %.

Note. Medians and Q25%–Q75% values are presented.

Таблица 2. Показатели уровней аутоантител к рецепторам в сыворотке крови крыс**Table 2.** Levels of autoantibodies to receptors in the blood serum of rats

| Уровень аутоантител к рецепторам медиаторов в сыворотке крови | Группа 1 (без стресса) | Группа 2 (стрессированные) | Статистическая значимость различий, <i>p</i> |
|---|------------------------|----------------------------|--|
| Дофамин D1 | 5,4 (4,1–10,9) | 17,1 (16,3–32,0) | 0,000008 |
| Дофамин D2 | 4,3 (2,9–6,9) | 21,2 (19,0–24,3) | 0,000001 |
| Рецепторы NMDA NR1 | 1,5 (0,9–2,0) | 1,8 (1,6–1,9) | > 0,05 |
| Рецепторы NMDA, субъединица NR2A | 1,3 (1,0–2,5) | 1,5 (1,4–1,8) | > 0,05 |
| Рецепторы NMDA, субъединица NR2B | 1,3 (0,8–1,9) | 2,2 (2,0–3,8) | 0,0003 |

Примечание. Представлены медианы и значения Q25–75 %.

Note. Medians and Q25%–Q75% values are presented.

Уровень аутоантител к DR1 и DR2, а также к NR2B в сыворотке крови был существенно выше у крыс 2-й группы (табл. 2). При этом содержание аутоантител к субъединицам NMDA-рецепторов (NR1 и NR2A), было сопоставимо в обеих группах.

Корреляционный анализ данных животных 1-й группы обнаружил, что имеется положительная связь между содержанием в крови аутоантител к NR1 и числом пересеченных периферических зон ($r = +0,52$; $p < 0,05$), уровнем аутоантител к NR2B и количеством заходов в центральный сектор поля ($r = +0,68$; $p < 0,05$). У крыс 2-й группы, подвергавшихся воздействию стресса, установлена отрицательная связь между содержанием аутоантител в крови к DR2 и числом пересеченных периферических секторов поля ($r = -0,6$; $p < 0,05$). Следует отметить, что прослеживалась умеренная связь аутоантител к DR2 с количеством вертикальных стоек ($r = -0,43$) и числом обследованных отверстий в полу арены ($r = -0,5$). Впрочем, статистическая значимость корреляции не подтверждалась.

Таким образом, полученные сведения в первую очередь интересны тем, что хроническое стрессирование животных сопровождается повышением уровня аутоантител в крови к дофаминовым рецепторам. При этом выявляется взаимосвязь между содержанием аутоантител к нейрорецепторам и изменениями поведения животных в открытом поле. Вероятно, это повышение аутоантител носит адаптационный характер, как ответ на стресс-индуцированную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и ее дофаминергических механизмов. Учитывая выявленную связь уровня аутоантител и активности в открытом поле, можно предположить, что степень повышения титров IgG в крови к рецепторам DR2 отражает выраженность сдвигов в поведении животных при стрессе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батулин В.А., Костровская М.В., Грудина Е.В., и др. Определение уровня нейроспецифических аутоантител у больных COVID-19: предварительное сообщение // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. Т. 16, № 1. С. 66–67. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16017

С другой стороны, в связи с появившимися данными о возможности проникновения IgG через гематоэнцефалический барьер [5] можно предположить и влияние аутоантител на DR-рецепторы головного мозга с ограничением активности дофаминергической системы.

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: Э.В. Бейер, М.В. Батурина — написание статьи, анализ данных; В.А. Батулин — редактирование 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: E.V. Beyer, M.A. Baturina — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; V.A. Baturin — 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.

2. Батурина М.В., Бейер Э.В., Батулин В.А., Попов А.В. Зависимость выраженности галоперидоловой каталепсии от активности дофаминергической и глутаматергической систем мозга крыс при длительном введении нейролептиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 3. С. 307–310. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15073

3. Ермаков С.В., Можейко Р.А., Батурин В.А., Белоконов О.С. Уровень аутоантител к белку S-100 — возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11, № 6. С. 11–15. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).11-15
4. Baturin V.A., Baturina M.V., Mamtseva G.I., et al. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia //

- Medical news of North Caucasus. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 176–178. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11030
5. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R., et al. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications // Psychopharmacology. 2016. Vol. 233. P. 1605–1621. DOI: 10.1007/s00213-015-4156-y

REFERENCES

1. Baturin VA, Kostrovskaya MV, Grudina EV, et al. Evaluation of the neurospecific autoantibodies level in patients with COVID-19: preliminary report. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(1):66–67. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2021.16017
2. Baturina MV, Beyer EV, Baturin VA, Popov AV. Dependence of the severity of haloperidol catalepsy on the activity of dopaminergic and glutamatergic systems of the brain of rats with prolonged use of antipsychotics. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(3):307–310. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2020.15073
3. Ermakov SV, Mozheiko RA, Baturin VA, Belokon OS. S-100 protein autoantibody level as a possible outcome predictor in acute stroke.

- The bulletin of contemporary clinical medicine*. 2018;11(6):11–15. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(6).11-15
4. Baturin VA, Baturina MV, Mamtseva GI, et al. Levels of neurotropic autoantibodies in patients with schizophrenia. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2):176–178. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11030
5. Pollak TA, Beck K, Irani SR, et al. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016;233:1605–1621. DOI: 10.1007/s00213-015-4156-y

ОБ АВТОРАХ

Владимир Александрович Батурин, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; eLibrary SPIN: 4015-4401, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6815-0767>. E-mail: prof.baturin@gmail.com

Эдуард Владимирович Бейер, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; eLibrary SPIN: 3411-1334, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3248-6212>. E-mail: beyer@mail.ru

***Мария Владимировна Батурина**, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Россия; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; eLibrary SPIN: 9824-4130, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2745-403X>. E-mail: nimdark@mail.ru

AUTHORS INFO

Vladimir A. Baturin, Dr. Sci. (Pharmacology), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; eLibrary SPIN: 4015-4401, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6815-0767>. E-mail: prof.baturin@gmail.com

Edward V. Beyer, Dr. Sci. (Pharmacology), professor, Department of Clinical Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; eLibrary SPIN: 3411-1334, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3248-6212>. E-mail: beyer@mail.ru

***Maria V. Baturina**, PhD (Pharmacology), assistant professor, Department of Clinical Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; address: 310, Mira st., Stavropol, 355017, Russia; eLibrary SPIN: 9824-4130; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2745-403X>. E-mail: nimdark@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-092.9+612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267375>

Научная статья

Содержание грелина в разных отделах головного мозга у *Danio rerio* после стрессорного воздействия

А.А. Блаженко, П.П. Хохлов, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, С.В. Казаков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Согласно литературным данным грелин может является нейропептидом стресса у некоторых животных, в том числе у *Danio rerio*.

Цель исследования — измерить уровень грелина в головном мозге *Danio rerio* (переднем, среднем и заднем мозге) после воздействия хищника (стресс-тест с хищником) и после введения антагонистов гелина и окситоцина, чтобы оценить функцию грелина в реакции на стресс.

Материалы и методы. В исследовании было использовано 68 особей *Danio rerio*, один хищник *Cichlasoma nicaraguensis*. Уровень грелина измеряли тестом ELISA. В качестве фармакологических агентов использовали: 1) антагонист грелина гексапептид [D-Lys3]-GHRP-6 (Tocris, Великобритания); 2) рекомбинантный пептидный аналог грелина агрелакс с молекулярной массой 3,5 кДа, разработанный в ФГБНУ «ИЭМ» (оба соединения в равных дозировках 0,333 мг/л); кортиколиберин (Tocris, Великобритания) в дозировке 0,4 мг/л; окситоцин (Gedeon Richter, Венгрия) — в дозировке 3,8 мкл (0,005 МЕ/мкл) на 50 мл аквариумной воды (0,019 МЕ/л).

Результаты. В контрольной группе уровень грелина определялся только в заднем мозге, значения концентрации грелина в переднем и среднем мозге были менее 4 пг/мг общего белка. Контакт с хищником приводил к значительному повышению содержания грелина в переднем и среднем, но не заднем мозге. Так, в переднем мозге рыб уровень грелина повышался до 966 ± 12 пг/мг белка, что составляет почти 250-кратное увеличение показателя в сравнении с уровнем у интактных животных. На фоне агрелакса, [D-Lys3]-GHRP-6 и окситоцина содержание грелина в переднем и среднем мозге стрессированных рыб снижалось приблизительно в равной степени до 88 ± 3 , 97 ± 1 и 115 ± 1 пг/мг белка соответственно.

Заключение. Таким образом, стрессорное воздействие (контакт с хищником) значительно повышает содержание грелина в переднем и среднем мозге, но снижает в заднем мозге. Стресс-протекторные пептиды (окситоцин, [D-Lys3]-GHRP-6 и агрелакс) при инкубационном воздействии на стрессированных рыб снижали концентрацию грелина в переднем и среднем, в меньшей степени в заднем мозге рыб.

Ключевые слова: *Danio rerio*; мозг; грелин; стресс; окситоцин; агрелакс; [D-Lys3]-GHRP-6.

Как цитировать:

Блаженко А.А., Хохлов П.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Казаков С.В., Шабанов П.Д. Содержание грелина в разных отделах головного мозга у *Danio rerio* после стрессорного воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 3. С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267375>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267375>

Research Article

Ghrelin levels in different brain regions in *Danio rerio* exposed to stress

Alexandra A. Blazhenko, Platon P. Khokhlov, Andrei A. Lebedev, Eugenii R. Bychkov, Sergei V. Kazakov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Literature data indicated that ghrelin may be a stress neuropeptide in some animals, including *Danio rerio*.

AIM: The aim of the study was to measure the levels of ghrelin in *Danio rerio* brain (forebrain, midbrain, and hindbrain) after predator exposure (predator stress test) and administration of ghrelin and oxytocin antagonists to assess the role of ghrelin in stress response.

MATERIALS AND METHODS: The study used 68 *Danio rerio*, one predator of *Cichlasoma nicaraguensis*. Ghrelin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The following pharmacological agents were used: 1) ghrelin antagonist hexapeptide [D-Lys3]-GHRP-6 (Tocris, UK); 2) recombinant peptide analog of ghrelin — agrelox — with a molecular weight of 3.5 kDa, developed at the IEM (both compounds in equal dosages of 0.333 mg/L); corticoliberin (Tocris) at a dosage of 0.4 mg/L; and oxytocin (Gedeon Richter, Hungary) at a dosage of 3.8 µL (0.005 IU/µL) per 50 mL of aquarium water (0.019 IU/L).

RESULTS: In the control group, ghrelin level was determined only in the hindbrain, and ghrelin levels in the forebrain and midbrain were <4 pg/mg of total protein. Contact with a predator led to a significant increase in ghrelin levels in the forebrain and midbrain, but not in the hindbrain. Thus, in fish forebrain, ghrelin levels increased to 966 ± 12 pg/mg of protein, which is almost a 250-fold increase in the indicator compared with the level in intact animals. In the presence of agrelox, [D-Lys3]-GHRP-6, and oxytocin, ghrelin levels in the forebrain and midbrain of stressed fish decreased approximately equally to 88 ± 3 , 97 ± 1 , and 115 ± 1 pg/mg protein, respectively.

CONCLUSION: Thus, stress exposure (contact with a predator) significantly increases ghrelin levels in the forebrain and midbrain but decreases in the hindbrain. Stress-protective peptides (oxytocin, [D-Lys3]-GHRP-6, and agrelox) decreased ghrelin levels in the forebrain and midbrain, and to a lesser extent, in the hindbrain when exposed to stress.

Keywords: *Danio rerio*; brain; ghrelin; stress; oxytocin; agrelox; [D-Lys3]-GHRP-6.

To cite this article:

Blazhenko AA, Khokhlov PP, Lebedev AA, Bychkov ER, Kazakov SV, Shabanov PD. Ghrelin levels in different brain regions in *Danio rerio* exposed to stress. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):37–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn267375>

Received: 07.05.2022

Accepted: 20.07.2022

Published: 29.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Различные факторы могут привести к нарушению психического здоровья. Значительная доля людей подвержена тревожным, депрессивным, вызванным стрессом расстройствам. Согласно исследованиям Всемирной организации здравоохранения, в будущем число этих расстройств будет только увеличиваться [1]. Точная причина неизвестна, у некоторых людей они могут появиться без каких-либо стрессовых ситуаций, но у других любой стресс может спровоцировать это состояние [2]. Были предложены различные виды животных моделей для исследования механизмов тревоги и депрессии, но в основном использовались грызуны [3]. Однако, по данным литературы, одна из лучших моделей животных для этой цели — *Danio rerio* [4]. Доказано, что *Danio rerio* обладает консервативной нервной системой и является хорошей моделью для тестирования эмоционального и мотивационного поведения, включая реакции на психоактивные вещества [5]. У *Danio rerio* грелин представляет собой консервативную структуру, именно поэтому мы выбрали эту модель для нашего эксперимента. Согласно литературе, грелин может быть биомаркером стресса [6]. Грелин обладает как анксиолитическим, так и анксиогенным эффектом и играет двойную роль в модуляции тревожного поведения.

Цель исследования — измерить уровень грелина в головном мозге *Danio rerio* (переднем, среднем и заднем мозге) после воздействия хищника (стресс-тест с хищником) и после введения антагонистов грелина и окситоцина, чтобы оценить функцию грелина в реакции на стресс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании было использовано 68 особей *Danio rerio*, один хищник *Cichlasoma nicaraguensis*. Рыб содержали при нормальной комнатной температуре (22–23 °C) со стандартным временем кормления (2 раза в день). Уровень грелина измеряли тестом ELISA. Хирургическим путем выполнен забор головного мозга *Danio rerio*. После этого был изготовлен материал для иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве фармакологических агентов использовали два антагониста грелина: 1) гексапептид [D-Lys3]-GHRP-6 (Tocris, Великобритания); 2) рекомбинантный пептидный аналог грелина с молекулярной массой 3,5 кДа, который разработан в ФГБНУ «ИЭМ», рабочее название «агрелакс». Оба соединения использовали для инкубации в равных дозировках 0,333 мг/л. Кортиколиберин (КРГ; Tocris, Великобритания) применяли в дозировке 0,4 мг/л при инкубации или 0,0004 мкг/мл в случае внутрисосудистого введения. Окситоцин (Gedeon Richter, Венгрия) использовали в дозировке 3,8 мкл (0,005 МЕ/мл) на 50 мл аквариумной воды (0,019 МЕ/л). В качестве внутривенного контроля вводили 1 мкл 0,9 % раствора хлорида натрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных рыб уровень грелина в переднем мозге *Danio rerio*, определенный с помощью ИФА, не превышал 4 пг/мг, то есть по сути находился за пределами чувствительности тест-системы. Поэтому у рыб инициировали стрессовую реакцию, подсаживая в аквариум с хищником-резидентом *Cichlasoma nicaraguensis* на 5 мин. Контакт с хищником приводил к значительному повышению содержания грелина в переднем мозге рыб. У стрессированных рыб концентрация грелина в головном мозге достигала 966 ± 12 пг/мг белка, что составляет почти 250-кратное увеличение показателя в сравнении с незначительным уровнем у интактных животных. Сходный со стрессом эффект на содержание грелина в переднем мозге *Danio rerio* оказывала 5-минутная экспозиция рыб с КРГ. На фоне КРГ уровень грелина повышался до 986 ± 13 пг/мг белка. Подобные эффекты мы наблюдали при исследовании содержания периферического кортизола в условиях стресса и экспозиции с КРГ.

Таким образом, КРГ оказывает сходный со стрессом мощный стимулирующий эффект на содержание грелина в переднем мозге и уровень кортизола в мышечной ткани *Danio rerio*.

В следующей серии экспериментов изучали влияние стресс-протекторных пептидов на содержание грелина в переднем мозге *Danio rerio*, подвергнутых стрессорному воздействию. Оказалось, что все исследуемые препараты приводят к значительному (более чем в 7 раз) снижению уровня грелина. На фоне агрелакса, [D-Lys3]-GHRP-6, и окситоцина содержание грелина у стрессированных рыб составляло 88 ± 3 , 97 ± 1 , 115 ± 1 пг/мг белка соответственно. Полученные результаты свидетельствуют, что грелиновая система переднего мозга *Danio rerio* отвечает на стрессорное раздражение повышением концентрации грелина, которая, в свою очередь, значительно снижается после применения антагонистов грелина и окситоцина (см. рисунок, а).

Таким образом, в состоянии покоя (при отсутствии стресса) уровень грелина в ткани переднего мозга *Danio rerio* не определяется методом ИФА. Острый витальный стресс и КРГ стимулируют подъем уровня грелина, тогда как стресс-протекторные пептиды (окситоцин, [D-Lys3]-GHRP-6, агрелакс) при инкубационном воздействии на стрессированных животных снижают.

Средний мозг *Danio rerio* является наибольшей структурой по массе по сравнению с другими отделами. Так же как и в переднем мозге, концентрация грелина в контрольной группе рыб была меньше, чем чувствительная возможность тест-системы (менее 4 пг/мг общего белка). В группе стрессированных животных концентрация грелина в среднем мозге выросла до 922 ± 3 пг/мг общего белка. Далее, после инкубационного метода применения фармакологических субстанций (окситоцина, агрелакса и [D-Lys3]-GHRP-6), концентрация грелина понизилась

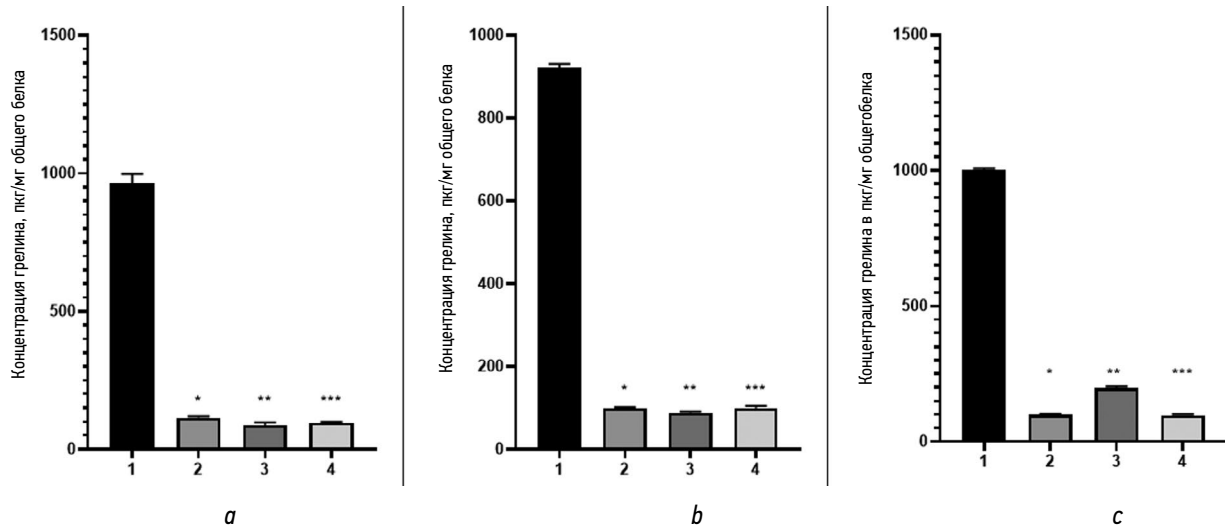


Рисунок. Содержание грелина в переднем (а), среднем (b) и заднем (с) мозге *Danio rerio* после контакта с хищником и инкубации с окситоцином и антагонистами грелина: 1 — контакт с хищником (в группе В — введение кортиколиберина); 2 — хищник + окситоцин; 3 — хищник + агрелакс; 4 — хищник + [D-Lys3]-GHRP-6. * $p < 0,05$ относительно группы 1

Figure. Ghrelin levels in the forebrain (a), midbrain (b), and hindbrain (c) of *Danio rerio* (pg/mg total protein) after contact with a predator and incubation with oxytocin and ghrelin antagonists: 1 — contact with a predator (in group B, administration of corticotrophin-releasing hormone); 2 — predator + oxytocin; 3 — predator + agrelax; 4 — predator + [D-Lys3]-GHRP-6. *, ** $p < 0.05$ relative to group 1

в несколько раз и составляла 99 ± 1 , 88 ± 1 и 100 ± 2 пг/мг соответственно. Примечательно, что концентрация грелина при применении окситоцина и [D-Lys3]-GHRP-6 понизилась практически до одинаковых значений, что может свидетельствовать о перекрестных ответных механизмах на стрессорное воздействие у грелиновой и окситоциновой систем.

При сравнении действия антагонистов грелина видно, что в среднем мозге, так же как и в переднем, наименьшую концентрацию грелина отмечали после применения агрелакса, она равнялась 100 ± 2 пг/мг общего белка.

После применения антагонистов грелина на стрессированных животных, концентрация грелина сохранялась, однако была более чем в 7 раз ниже, чем после эксперимента с хищником (см. рисунок, b).

Показатели концентрации грелина после применения антагонистов его рецепторов значимо отличаются от концентрации грелина у стрессированных животных. Так же как и в переднем мозге, в состоянии покоя (без стресса) содержание грелина в ткани среднего мозга *Danio rerio* находится на уровне следовых значений. Острый витальный стресс или введение КРГ увеличивали концентрацию грелина в несколько раз по сравнению с группой активного контроля (контакт с хищником), она превысила 1 мкг/мг и составила 1004 ± 2 пг/мг общего белка.

После применения окситоцина концентрация грелина понизилась по сравнению с группой, где применяли КРГ, более чем в 8 раз, практически достигнув уровня интактных животных. Количественные значения грелина при применении окситоцина и [D-Lys3]-GHRP-6 были примерно равны.

Филогенетически задний мозг у *Danio rerio* является самой древней структурой. В отличие от переднего и среднего мозга, в заднем мозге изначально определялся грелин в концентрации 663 ± 29 пг/мг общего белка. После экспозиции хищнику эта концентрация понизилась в несколько раз, до 81 ± 1 пг/мг общего белка. Сходное действие оказывали стресс-протекторные нейропептиды (окситоцин, [D-Lys3]-GHRP-6, агрелакс), снижая уровень грелина до $97-98$ пг/мг общего белка. В отличие от показателей концентраций грелина переднего и среднего мозга, в группе использования агрелакса концентрация грелина была наибольшей по сравнению с группами, где применялись другие антагонисты (см. рисунок, с).

Таким образом, в заднем мозге *Danio rerio* в состоянии покоя определяется высокое содержание нейропептида грелина, которое снижается в условиях стресса и возрастает в 2 раза при воздействии КРГ. При инкубационном воздействии на стрессированных рыб (с низким уровнем грелина) стресс-протекторные пептиды (окситоцин, [D-Lys3]-GHRP-6 и агрелакс) не оказывают выраженных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование высокочувствительного ИФА позволило нам идентифицировать пептид грелин в различных частях мозга *Danio rerio*.

Состояние психоэмоционального стресса привело к значительному изменению концентрации грелина в разных отделах мозга *Danio rerio*. Воздействие антагонистов

грелина и окситоцина наглядно привело к снижению уровня грелина в мозге *Danio rerio*.

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.А. Блаженко, П.П. Хохлов, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, С.В. Казаков — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — редактирование 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.A. Blazhenko, P.P. Khokhlov, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov, S.V. Kazakov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rothbaum B.O., Kearns M.C., Price M., et al. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: A randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure // *Biol Psychiatry*. 2012. Vol. 11, No. 72. P. 957–963. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.002
2. Kumar A., Pareek V., Raza K., et al. Induction – reversal modeling of psychiatric disorders by functional manipulation of habenular pathways in zebrafish // *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2017. Vol. 24. P. 1–8. DOI: 10.1016/J.NPBR.2016.12.003
3. Foster M.T., Solomon M.B., Huhman K.L., Bartness T.J. Social defeat increases food intake, body mass, and adiposity in Syrian hamsters // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006. Vol. 290, No. 5. P. R1284–R1293. DOI: 10.1152/ajpregu.00437.2005

4. Biran J., Blechman J., Wircer E., Levkowitz G. Development and Function of the Zebrafish Neuroendocrine System. In: Ludwig L., Levkowitz G., editors. *Model Animals in Neuroendocrinology: From Worm to Mouse to Man*. John Wiley and Sons, 2019. P. 101–131. DOI: 10.1002/9781119391128.CH5
5. Khan K.M., Collier A.D., Meshalkina D.A., et al. Zebrafish models in neuropsychopharmacology and CNS drug discovery // *Br J Pharmacol*. 2017. Vol. 174, No. 13. P. 1925–1944. DOI: 10.1111/bph.13754
6. Maruna P., Gürlich R., Rosická M. Ghrelin as an acute-phase reactant during postoperative stress response // *Horm Metab Res*. 2008. Vol. 40, No. 6. P. 404–409. DOI: 10.1055/S-2008-1065329

REFERENCES

1. Rothbaum BO, Kearns MC, Price M, et al. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: A randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure. *Biol Psychiatry*. 2012;11(72):957–963. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.002
2. Kumar A, Pareek V, Raza K, et al. Induction – reversal modeling of psychiatric disorders by functional manipulation of habenular pathways in zebrafish. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2017;24:1–8. DOI: 10.1016/J.NPBR.2016.12.003
3. Foster MT, Solomon MB, Huhman KL, Bartness TJ. Social defeat increases food intake, body mass, and adiposity in Syrian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(5):R1284–R1293. DOI: 10.1152/ajpregu.00437.2005

4. Biran J, Blechman J, Wircer E, Levkowitz G. Development and Function of the Zebrafish Neuroendocrine System. In: Ludwig L, Levkowitz G, editors. *Model Animals in Neuroendocrinology: From Worm to Mouse to Man*. John Wiley and Sons, 2019. P. 101–131. DOI: 10.1002/9781119391128.CH5
5. Khan KM, Collier AD, Meshalkina DA, et al. Zebrafish models in neuropsychopharmacology and CNS drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2017;174(13):1925–1944. DOI: 10.1111/bph.13754
6. Maruna P, Gürlich R, Rosická M. Ghrelin as an acute-phase reactant during postoperative stress response. *Horm Metab Res*. 2008;40(6):404–409. DOI: 10.1055/S-2008-1065329

ОБ АВТОРАХ

***Александра Александровна Блаженко**, мл. науч. сотр. Института экспериментальной медицины; адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12; eLibrary SPIN: 8762-3604. E-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

AUTHORS INFO

***Alexandra A. Blazhenko**, junior research associate, Institute of Experimental Medicine; address; 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; eLibrary SPIN: 8762-3604. E-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Платон Платонович Хохлов, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-6553-9267>;
eLibrary SPIN: 8673-7417. E-mail: platonkh@list.ru

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор,
заведующий лабораторией общей фармакологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;
eLibrary SPIN: 4998-5204. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук, заведующий
лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799. E-mail: bychkov@mail.ru

Сергей Владимирович Казаков, аспирант.
E-mail: bychkov@mail.ru

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

Platon P. Khokhlov, Cand. Sci. Biol. (Biochemistry); senior
research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-6553-9267>;
eLibrary SPIN: 8673-7417. E-mail: platonkh@list.ru

Andrei A. Lebedev, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), professor,
Head of Laboratory of general Pharmacology, Department of
Neuropharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>.
eLibrary SPIN: 4998-5204. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Eugenii R. Bychkov, Cand. Sci. Biol. (Pathophysiology), head of
the Laboratory, Department of Neuropharmacology;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799. E-mail: bychkov@mail.ru

Sergei V. Kazakov, postgraduate student.
E-mail: bychkov@mail.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-009.85-08 (091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278273>

Научная статья

К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию отдела фармакологии имени С.В. Аничкова)

О.Н. Забродин, В.И. Страшнов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Изучение нервной регуляции трофики и ее нарушений — нейрогенной дистрофии внутренних органов, и ее предупреждения стало одним из главных направлений исследований отдела фармакологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины (ИЭМ) Академии медицинских наук (АМН) СССР. Исследования проводились с середины 1950-х годов под руководством заведующего отделом академика АМН СССР С.В. Аничкова. Он подчеркивал, что изучение нервной трофики и ее нарушений явилось в значительной мере приоритетным направлением в исследованиях отечественных ученых (И.П. Павлова, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанского, Г.В. Фольборта и др.).

Цель — обзор исследований сотрудников отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР, посвященных изучению нервной регуляции трофических (энергетических, пластических) процессов во внутренних органах (нервной трофики) и коррекции ее рефлекторных нарушений (нейрогенной дистрофии).

Анализ научных публикаций отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР (Ленинград – Санкт-Петербург) за период 1948–2010 гг.

Основное внимание уделено изучению нейрогенной дистрофии стенки желудка, вызываемой раздражением у экспериментальных животных (крыс, морских свинок и кроликов) рефлексогенной зоны пилородуоденальной области или 3-часовым электрораздражением иммобилизованных крыс. Изложены фармакологические, биохимические и морфологические данные о существенной роли симпатической нервной системы в развитии дистрофических изменений в слизистой оболочке желудка, миокарде, печени и поджелудочной железе и в обратном развитии этих изменений. Представлены результаты успешных клинических испытаний фармакологических средств, восстанавливающих симпатическую регуляцию трофики желудка и сердца, при лечении больных язвенной болезнью и инфарктом миокарда.

Сделан вывод о сохранении актуальности исследований нейрогенных дистрофий внутренних органов и разработки лекарственных средств для их профилактики и лечения.

Ключевые слова: нервная трофика; нейрогенная дистрофия внутренних органов; симпатическая нервная система; фармакотерапия нейрогенных дистрофий.

Как цитировать:

Забродин О.Н., Страшнов В.И. К истории изучения механизмов нервной трофики, ее нарушений и их коррекции в Институте экспериментальной медицины (к 100-летию отдела фармакологии имени С.В. Аничкова) // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13. № 3. С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278273>

<https://doi.org/10.17816/phbn278273>

On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, disorders, and correction in the Institute of Experimental Medicine (100th anniversary of the S.V. Anichkov Department of Pharmacology)

Oleg N. Zabrodin, Victor I. Strashnov

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The study of the nervous regulation of trophism and its disorders — neurogenic dystrophy of internal organs, and its prevention was one of the main research directions in the Department of Pharmacology of the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences. Since the mid-1950s, research has been conducted under the supervision of the department's head, Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, S.V. Anichkov. He emphasized that the study of nervous trophism and its disorders was a major focus of the research of domestic scientists (I.P. Pavlov, L.A. Orbeli, A.D. Spersky, and G.V. Folbort, e.g.).

This paper aims to review the research on the nervous regulation of trophic processes in internal organs (nervous trophism) and correction of its reflex disorders (neurogenic dystrophy) conducted by the staff of the Department of Pharmacology of the Institute of Experimental Medicine of the USSR Academy of Medical Sciences.

The analysis of scientific publications of the Department of Pharmacology in the Institute of Experimental Medicine (Leningrad – Saint Petersburg) within 1948–2010 was conducted.

The study of neurogenic dystrophy of the stomach wall caused by irritation in experimental animals (rats, guinea pigs, and rabbits) of the reflexogenic zone of the pyloroduodenal region or 3-h electroexpression of immobilized rats receives the most attention. Pharmacological, biochemical, and morphological data on the critical role of the sympathetic nervous system in the development and reversal of dystrophic changes in the gastric mucosa, myocardium, liver, and pancreas are presented. The results of successful clinical trials of pharmacological agents restoring sympathetic regulation of gastric and cardiac trophism in treating patients with peptic ulcer disease and myocardial infarction are presented.

Studies on neurogenic dystrophies of internal organs and search of drugs for their prevention and treatment are actual up to now.

Keywords: nervous trophism; neurogenic dystrophy of internal organs; sympathetic nervous system; pharmacotherapy of neurogenic dystrophies.

To cite this article:

Zabrodin ON, Strashnov VI. On the history of the study of the nervous trophism mechanisms, disorders, and correction in the Institute of Experimental Medicine (100th anniversary of the S.V. Anichkov Department of Pharmacology). *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn278273>

Received: 17.06.2022

Accepted: 22.07.2022

Published: 29.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Результаты обсуждаемых исследований в значительной степени изложены в монографиях [1, 2, 27, 29, 36]. Поэтому в обзоре основное внимание уделено истории проведения исследований, их последовательности, актуальности, приоритетности и практической значимости.

Последовательность изложения материала в известной мере определялась хронологией выполненных исследований, начатых с изучения биохимических основ трофики, определяющих целостность тканей и характер ее рефлекторных или стрессогенных нарушений.

В связи с последующим установлением в результате фармакологического анализа ведущей роли симпатической нервной системы (СНС) в этом отношении, далее представлены результаты анализа роли высвобождения и последующего истощения содержания симпатического медиатора норадреналина (НА) в развитии нейрогенной дистрофии внутренних органов.

В связи с большим объемом выполненных исследований, в данном обзоре основное внимание было уделено результатам изучения механизмов рефлекторных повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и сердца, в отличие от центрогенных и вызываемых катехоламинами повреждений этих органов.

Следующим разделом обзора явились данные о роли нервной системы в обратном развитии экспериментальных дистрофических изменений стенки желудка. Обзор завершают результаты изучения нейрогенного дистрофического компонента повреждений СОЖ у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и их предупреждении или коррекции в клинических условиях.

Изучение нервной регуляции трофики и ее нарушений — нейрогенной дистрофии внутренних органов, и ее предупреждения стало одним из главных направлений исследований отдела фармакологии института экспериментальной медицины (ИЭМ) Академии медицинских наук (АМН) СССР. Исследования проводились с середины 1950-х годов под руководством заведующего отделом академика АМН СССР С.В. Аничкова. Он подчеркивал, что изучение нервной трофики и ее нарушений явилось в значительной мере приоритетным направлением в исследованиях отечественных ученых (И.П. Павлова, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанского, Г.В. Фольборта и др.).

Различные определения понятия «нервная трофика» подчеркивают способность нервной системы к поддержанию структурной целостности и функционального постоянства органов и тканей путем активации в них трофических (энергетических и пластических) процессов.

С.В. Аничков понимал под нервной трофикой регулирующее влияние нервной системы на «те обменные процессы в тканях, которые непосредственно обеспечивают их структурную целостность и функциональную готовность» [2, с. 3].

Л.А. Орбели и его школа развили учение об адапционно-трофической функции СНС. Он подчеркивал, что «независимо от того, играют ли нервы роль в патологии или нет, определенные отделы нервной системы по специальным проводникам, по симпатическим волокнам, в нормальных физиологических условиях участвуют в регуляции химических процессов в органах и определяют собой как ход химической реакции, так и физическое состояние мышц и тканей [44, с. 594].

В ходе исследования Л.А. Орбели и сотрудники [44] установили ведущее значение СНС в поддержании и восстановлении функций органов и тканей и в первую очередь поперечнополосатой мускулатуры. Подобные же данные были получены в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР Л.Л. Гречишкина [9] в отношении восстановления у собак с помощью прекурсора катехоламинов (КА) L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) истощенной секреторной функции желудка.

Теоретическим обоснованием проведения исследований С.В. Аничкова и сотрудников стали работы И.П. Павлова [45] и W.H. Gaskell [57] о существовании специальных трофических нервов сердца, влияющих на его функции путем вмешательства в метаболизм сердечной мышцы. Следующая работа И.П. Павлова [46] открыла рефлекторный характер нарушения трофики тканей у собак, подвергнутых оперативным вмешательствам вживления фистул в различные отделы желудочно-кишечного тракта; наконец, доклад (1920) и статья И.П. Павлова «О трофической иннервации» [47] обобщили его представления о нервной регуляции трофики. Он указывал, что трофические нервы определяют в интересах организма как целого точный размер окончательной утилизации питательных материалов каждым органом и что «химический жизненный процесс каждой ткани регулируется в его интенсивности особыми центробежными нервами и притом по распространенному в организме принципу: в двух противоположных направлениях. Одни нервы усиливают этот процесс и тем поднимают жизненность ткани, другие ослабляют его и при чрезвычайном их раздражении лишают ткань способности сопротивляться разрушительным, постоянно внутри и вне организма действующим влияниям всякого рода» [47, с. 578].

Последующие исследования С.В. Аничкова и сотрудников внесли коррективы в это высказывание И.П. Павлова. К ослаблению «жизненного процесса каждой ткани» (дистрофии) приводит усиленное возбуждение нервов, повышающих «жизненность ткани», а именно симпатических нервов, но вследствие последующего истощения их резервных возможностей.

Экспериментальными обоснованиями работ С.В. Аничкова и сотрудников были исследования А.Д. Сперанского [50], показавшего, что нанесение механических или химических раздражений на различные отделы центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы экспериментальных животных приводит к развитию нейродистрофического процесса, охватывающего

все органы и ткани. При этом в наибольшей степени повреждения тканей, сопровождающиеся кровоизлияниями, возникали в области рефлексогенных зон желудочно-кишечного тракта: в пилородуоденальной области, илеоцекальном угле и прямой кишке у собак. Также И.М. Джаксон [11] показала, что раздражение рефлексогенной зоны — илеоцекального угла у собак — приводит к развитию геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка (ГЭСОЖ).

В отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР такие исследования начала кандидат медицинских наук И.С. Заводская в 1954 г., им была посвящена ее докторская диссертация [25]. Первым этапом исследований Ирины Сергеевны Заводской стало создание экспериментальной модели дистрофических повреждений — геморрагических эрозий и изъязвлений СОЖ у морских свинок. Методом автордиографии у этих животных был обнаружен максимум включения ^{35}S -метионина в белки тканей желудка, свидетельствующий о высокой скорости их ресинтеза. Использование в отделе фармакологии метода «меченых атомов» для изучения трофических процессов было пионерским и позднее этот метод стали применять в других институтах.

С помощью этого метода анализировали влияние нервной системы на показатель пластического обмена — ресинтез белка в стенке желудка у морских свинок и крыс, подвергнутых раздражению пилородуоденальной зоны, а также в физиологических условиях — у интактных животных. В последнем случае П.П. Денисенко показал, что ганглиолитик гексоний в дозе 10 мг/кг, блокирующей вегетативные ганглии и ослабляющей эфферентную импульсацию, тормозит ресинтез белка в стенке желудка у интактных морских свинок [10]. В аналогичных условиях в опытах И.С. Заводской действовали люминал и ганглиолитик пентамин [1, 2].

О регуляции нервной импульсацией энергетического обмена у интактных животных свидетельствуют данные Е.В. Моревой и А.И. Подлесной о том, что гексоний в дозе 10 мг/кг, блокирующей вегетативные ганглии, ослаблял в стенке желудка у крыс образование аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) [2].

Результаты первых исследований С.В. Аничкова и И.С. Заводской были представлены в 1955 г. в Киеве на конференции, посвященной 70-летию профессора Г.В. Фольборта. В них — данные о нейрогенной природе и рефлекторном характере нарушений трофики желудка [1].

Метод «меченых атомов» был использован З.И. Веденеевой, аспирантами отдела Б.Р. Ходжаевым, О.Н. Забродиным и П.С. Боцолиным, а также В.В. Корховым для анализа механизмов нарушения трофических процессов (ресинтеза белка) в органах крыс и их предупреждения с помощью нейротропных блокаторов.

Заслугой С.В. Аничкова, З.И. Веденеевой и И.С. Заводской является внедрение фармакологического анализа в изучение механизмов развития нейрогенных

рефлекторных повреждений СОЖ и миокарда.

Зоя Ивановна Веденеева продолжила исследования И.С. Заводской, разработав метод вызывания рефлекторной дистрофии миокарда у крыс с помощью электростимуляции рефлексогенной зоны дуги аорты [16]. В ее исследованиях ганглиолитик гексоний, симпатолитик октадин и альфа-адреноблокатор симпатолитин предупреждали развитие рефлекторных морфологических повреждений миокарда, но, в отличие от результатов работы И.С. Заводской, снотворное фенбарбитал и центральный холинолитик метамизил не обладали защитным действием [2].

В стремлении приложить результаты своих экспериментальных исследований к клинической практике З.И. Веденеева поддерживала связь с анестезиологами. К сожалению, тяжелая болезнь (опухоль мозга) сократила ее дни. Нельзя исключить, что этому могли способствовать ее эксперименты с использованием радиоактивных изотопов.

Результаты фармакологического анализа нейрогенной дистрофии СОЖ и миокарда с применением центральных и периферических нейротропных блокаторов свидетельствовали о ведущей роли гиперактивации СНС в развитии дистрофии этих органов [2, 17].

Поскольку фармакологический анализ развития ГЭСОЖ, вызываемых у морских свинок травматизацией пилородуоденальной области, уже был проведен И.С. Заводской, встал вопрос о разработке метода вызывания этих повреждений с помощью генерализованного раздражения животных с целью дальнейшего фармакологического анализа роли нервной системы в их развитии.

В качестве такого воздействия нами был разработан метод 3-часового электрораздражения иммобилизованных крыс током прямоугольных импульсов через игольчатые электроды, введенные в мышцы передних лапок [12].

Для анализа участия ствола и коры головного мозга в проведении патологических импульсов, приводящих к развитию ГЭСОЖ у крыс, С.В. Аничков порекомендовал вводить перед нанесением принятого генерализованного раздражения снотворные (по классификации Пика) средства: «корковые» — Уретан, хлоралгидрат, «стволовые» — фенбарбитал (люминал), барбамил, а также центральные холинолитики — диазил (бенактизин, или амизил) и тифен.

Результаты исследований показали, что у животных, подвергнутых раздражению, «корковые» снотворные даже увеличивали количество ГЭСОЖ, в отличие от «стволовых», которые предупреждали их развитие, указывая на роль ствола головного мозга и активации ретикулярной восходящей активирующей системы в возникновении нейрогенных повреждений СОЖ [2, 12]. Позднее оказалось, что подобным защитным действием в отношении развития ГЭСОЖ, вызываемых генерализованным раздражением, обладают блокаторы центральной афферентной импульсации барбамил и аминазин (хлорпромазин) [2].

Схема и характер исследований О.Н. Забродина, результаты фармакологического анализа развития нейrogenных ГЭСОЖ, биохимического анализа: изучение скорости ресинтеза белка в стенке желудка у крыс в процессе возникновения ГЭСОЖ, — были во многом сходными с результатами исследований И.С. Заводской, представленными в ее докторской диссертации.

Как и в исследованиях И.С. Заводской, проведенных на морских свинках, в работе О.Н. Забродина максимум торможения ресинтеза белка в тканях стенки желудка крыс наступал через 2 ч после введения меченого метионина и спустя 1 ч после начала раздражения животных, что предшествовало развитию ГЭСОЖ, отмеченных спустя 6 ч после начала раздражения.

Таким образом, исследованные нейротропные блокаторы предупреждали развитие ГЭСОЖ, вызываемых генерализованным раздражением крыс, по-видимому, за счет предотвращения угнетения ресинтеза белка, вызываемого этим раздражением.

Дальнейший фармакологический анализ участия нервной системы в развитии повреждений стенки желудка, вызываемых ulcerогенными агентами — резерпином, гистамином, бутадиионом и атофаном, выполнил аспирант отдела из Узбекистана Б.Р. Ходжаев. Для фармакологического анализа он использовал большие дозы нейротропных блокаторов, которые предупреждали развитие рефлекторных изъязвлений СОЖ. Однако эти блокаторы не предотвратили в его опытах развития «химических» изъязвлений [2].

В связи с этим Б.Р. Ходжаев пришел к заключению, что нервная система не принимает участия в действии «химических» ulcerогенов. Однако дальнейший анализ механизмов развития резерпиновых язв желудка у крыс обнаружил предупреждающее действие в 2 раза меньшей дозы бензогексония (5 мг/кг), а также симпатолитика орнида и L-ДОФА. Это коррелировало с предотвращением истощения содержания симпатического медиатора НА в стенке желудка [17].

Анализ роли половых гормонов в развитии ГЭСОЖ был проведен аспирантом из Молдавии П.С. Боцолиным [6]. В его исследованиях кастрация самцов и стерилизация самок крыс приводили к усилению развития изъязвлений СОЖ, вызываемых 3-часовым электрорадражением иммобилизованных крыс, свидетельствуя в пользу того, что половые гормоны поддерживают устойчивость СОЖ к ulcerогенным воздействиям.

В 1966 г. исследования нейrogenной дистрофии органов были продолжены О.Н. Забродиным в отделе биохимии ИЭМ по согласованию с заведующим отделом академиком АМН СССР Виталием Сергеевичем Ильиным. Их суть состояла в определении оптической плотности митохондрий гепатоцитов — субстрата энергообразования в клетке, выделенных из гомогената этого органа крыс, подвергнутых принятому генерализованному раздражению. Аналогичные опыты в отношении митохондрий кардиомиоцитов были выполнены Л.С. Семеновой.

В результате этих исследований было выявлено ослабление оптической плотности митохондрий, нарушение внутренней структуры, разрушение крист и появление вакуолей [2, 29]. Эти данные подтвердили результаты ранее выполненных в лаборатории электронной микроскопии и цитологии (заведующий доктор медицинских наук А.А. Манина) ИЭМ АМН СССР ультрамикроскопических исследований митохондрий клеток сердца и СОЖ [41].

В тканях желудка, сердца, печени и поджелудочной железы в процессе развития рефлекторной дистрофии обнаружена дискоординация энергетических процессов: выраженное уменьшение содержания АТФ и КФ, активности креатинкиназы, уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), содержания внутриклеточного кальция, снижение величины мембранного потенциала митохондрий, уровня никотинамидных нуклеотидов и их окисленных форм [4, 32].

При изучении роли нарушения пластического обмена в развитии нейrogenной дистрофии сердца и СОЖ и печени были выявлены проявления недостаточности функции генетического аппарата клеток. Обнаружено снижение отношения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белка в ядерной фракции гомогената клеток СОЖ, отношения гистонов к ДНК, замедление включения ¹⁴N-уридина в изолированные ядра клеток упомянутых органов, указывающие на нарушение синтеза рибонуклеиновой кислоты — РНК [37, 42]. В целом был сделан вывод, что «в основе развития висцеральной патологии (нейродистрофического процесса. — О. З.) лежат тесно связанные между собой: дисбаланс основных нейромедиаторов, нарушения биоэнергетических процессов, функции генетического аппарата клетки и синтеза белка» [32, 34].

Изучение биохимических механизмов нервной трофики и ее нарушений, проведенное В.С. Ильиным и сотрудниками, привело его к следующему выводу: «постоянная нервная импульсация контролирует скорость синтеза и концентрацию ферментных, изоферментных, и, вероятно, других белков в цитоструктурах, что определяет возможность поддержания структурно-химической организации клеток ткани высших организмов, обеспечивает их готовность к функции и адаптированность к регулирующему воздействию нервных импульсов, гормонов и некоторых факторов клеточной регуляции обмена (биохимические основы нервной трофики)» [35, с. 144].

В этой связи важное значение для токсикологии приобретают данные о существовании симпатического и парасимпатического контроля активности микросомальных монооксигеназ печени, ответственных за инактивацию ксенобиотиков [4]. Эти данные позволяют предположить, что многие факторы, активирующие СНС (внешняя температура, гипоксия, физические нагрузки, адаптогены и т. п.), могут опосредованно влиять на действие фармакологических и химических агентов путем влияния этих факторов на нервную регуляцию детоксикационной функции печени [18, с. 111].

О симпатическом контроле в физиологических условиях процессов биологического окисления с участием никотин-амидных коферментов, осуществляемом в мембранах митохондрий, свидетельствуют следующие факты. Показано, что эти процессы активируются с помощью симпатической импульсации и действия НА и адреналина (А) на альфа- и бета-адренорецепторы. Об этом свидетельствует нарушение биологического окисления в митохондриях кардиомиоцитов крыс вследствие выключения адренергической реакции с помощью ганглиоблокаторов, симпатолитиков и альфа- и бета-адреноблокаторов [27, 53].

В целом фармакологический анализ участия ЦНС и периферической нервной системы в развитии нейрогенных дистрофических изменений в СОЖ, миокарде, печени и поджелудочной железе выявил ведущую роль гиперактивации СНС, повышенного выделения НА из симпатических терминалей и его действия на альфа- и бета-адренорецепторы тканей [2, 4, 37, 43].

Последствием действия повышенных количеств КА на бета-адренорецепторы в условиях экстремальных воздействий стала активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящая к нарушению структуры биологических мембран, в частности митохондрий — субстрата энергообразования в клетке, и к развитию дистрофических повреждений органов. На это указывает тот факт, что активация ПОЛ и деструкции СОЖ у крыс, вызываемые ulcerогенными воздействиями, предупреждались бета-аденоблокатором пропранололом [33].

Исследования С.В. Аничкова и сотрудников обнаружили необходимость баланса НА в симпатических окончаниях для сохранения структурного постоянства тканей и предупреждения дистрофии внутренних органов. Это позволило расширить понятие «нервная трофика» и сделать вывод, что СНС в физиологических условиях *поддерживает целостность тканей* [2].

Следующим этапом исследований явилось биохимическое определение содержания НА и А в органах в процессе развития в них дистрофических изменений. Обнаружено, что при этом содержание этих КА в тканях желудка, печени, поджелудочной железы и в миокарде значительно уменьшалось [2–4, 43]. Истощение симпатического медиатора в адренергических терминалях было подтверждено при гистохимическом определении КА в тканях желудка и миокарда методом флуоресцентной микроскопии [4].

Установление в эксперименте факта истощения содержания НА в стенке желудка и миокарде в результате нанесения «чрезвычайного раздражения» на рефлексогенные зоны стало предметом заявки на открытие, представленной С.В. Аничковым, И.С. Заводской, Е.В. Моревой, В.В. Корховым и О.Н. Забродиным в Комитет по делам изобретений и открытий при Совете министров СССР, которая была зарегистрирована в 1971 г. в качестве открытия за № 74.

Фармакологическим анализом установлено, что на развитие дистрофических изменений в СОЖ усугубляющее

влияние оказывают истощение или нарушение синтеза КА в стенке желудка (резерпин, гуанетидин, альфа-метил-паратирозин), а также уменьшение в ней содержания цАМФ, КФ и накопление молочной кислоты. Напротив, поддержание уровня НА в симпатических окончаниях стенки желудка, содержания в ней цАМФ и КФ с помощью L-ДОФА или центральных или периферических нейротропных средств, ослабляющих симпатическую импульсацию, предотвращали развитие ГЭСОЖ [16, 17, 36] и деструктивных изменений в сердце [27], печени [37] и поджелудочной железе [43]. Эти данные подчеркивают необходимость поддержания симпатической активации энергетических процессов в тканях для сохранения их целостности.

Важно отметить, что постсинаптические альфа- и бета-адреноблокаторы, защищая от развития ГЭСОЖ, не предотвращали, в отличие от пресинаптических блокаторов, повышенного высвобождения НА из симпатических окончаний и последующего истощения его содержания в стенке желудка [17, 40].

Представляется, что фармакологические средства, которые ослабляют эфферентную симпатическую импульсацию (клонидин, гексаметония бензосульфат, бретилий) и обладают периферическим антиадренергическим действием, сохраняя запасы НА, имеют преимущества перед постсинаптическими адреноблокаторами, способствуя в восстановительном периоде лучшей репарации тканей после повреждения.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что СНС и ее медиатор НА поддерживают целостность тканей и, что представляется особенно важным, их *резистентность* к различного рода повреждающим воздействиям.

К достижениям школы С.В. Аничкова следует отнести установление способности СНС ускорять обратное развитие дистрофических изменений в органах — процесс репаративной регенерации тканей. Так, центральные и периферические нейротропные средства, прямо или косвенно ослабляющие эфферентную симпатическую импульсацию и высвобождение из адренергических терминалей НА (бенактизин, клонидин, гексаметония бензосульфат), также симпатолитик бретилий тормозили у крыс восстановление содержания НА в стенке желудка и заживление ГЭСОЖ, вызванных принятым генерализованным раздражением. Подобным же действием обладали средства, истощающие депо КА (резерпин, альфа-метилдофа) или блокирующие альфа-адренорецепторы (феноксифензамин) [15, 17]. Кроме того, ганглио- и симпатолитики тормозили восстановление процессов энергообразования в стенке желудка и миокарде после развития в них дистрофических изменений, замедляя восстановление содержания КФ в этих органах [17, 36].

Напротив, фармакологические средства, способствующие взаимодействию НА с адренорецепторами

и адренергической активации трофики СОЖ (прекурсоры КА тирозин и L-ДОФА, блокатор обратного захвата НА имипрамин, ингибитор моноаминоксидазы ипразид, непрямой симпатомиметик амфетамин), ускоряли восстановление уровня НА в стенке желудка и заживление ГЭСОЖ, вызываемых генерализованным раздражением крыс [17]. Описанные эффекты были отмечены также у стимулятора энергетического обмена этимизола и оротовой кислоты, участвующей в синтезе белка [15]. Также L-ДОФА и этимизол ускоряли восстановление содержания НА и КФ в миокарде и поджелудочной железе после развития рефлекторной дистрофии этих органов [4, 43]. Эти данные расширили представления об адренергической активации репаративных процессов, которая, согласно литературным данным, ранее была обнаружена в миокарде, печени, роговице, кровеносных сосудах [19].

Подобная активация репарации стенки желудка с помощью L-ДОФА была отмечена и после ее криогенных изъязвлений [5]. Представленные выше результаты дополнили понимание нервной трофики *как свойство СНС стимулировать репаративные процессы в тканях*, в частности способствовать заживлению ГЭСОЖ.

В кандидатской диссертации Н.Н. Кузнецовой [39], выполненной под научным руководством доктора медицинских наук Н.А. Лосева, был разработан другой подход к активации заживления повреждений СОЖ — путем воздействия на холинергические механизмы. В экспериментах на крысах было показано, что к подобной активации приводит блокада периферических М-холинорецепторов метацинием в сочетании с возбуждением вегетативных ганглиев антихолинэстеразным препаратом неостигмином. Эти данные согласуются с представленными выше — об адренергической активации репаративных процессов в СОЖ, поскольку возбуждение симпатических ганглиев с помощью неостигмина приводит к усилению эфферентной симпатической импульсации к желудку, а влияние парасимпатической импульсации блокируется метацинием.

Холинергическая стимуляция репаративных процессов в СОЖ, отмеченная выше, получила успешное подтверждение при лечении больных язвенной болезнью в клинических испытаниях в МСЧ № 18 ЛОМО и больнице № 29 Санкт-Петербурга [39].

На основании проведенного фармакологического анализа процесса заживления СОЖ у крыс была предложена схема дифференцированного лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от стадии заболевания [3, 15]. Согласно этой схеме, после купирования острых симптомов с помощью холиолитиков, спазмолитиков и антацидов в стадии начинающейся ремиссии внутрь назначали препараты, способствующие синтезу КА и симпатической активации репаративных процессов — левопа [26, 36, 52] и тирозин [17], или стимулятор энергетического обмена этимизол [36, 38]. В пользу активации рубцевания язвенного дефекта

у больных язвенной болезнью с помощью повышения тонуса СНС высказывался И.Г. Склютаускас [49].

Клинические испытания предложенной схемы были проведены в терапевтических клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Государственного института усовершенствования врачей. В процессе успешного лечения больных язвенной болезнью в биоптатах СОЖ было отмечено повышение адренергической активации энергетических процессов — содержания НА [8], активности аденилатциклазы, содержания цАМФ и КФ [36, 38].

Установление ведущей роли гиперактивации СНС и последующего истощения НА в симпатических терминалях в развитии экспериментальной рефлекторной дистрофии миокарда [2, 4, 30] получила клинические подтверждения. В 1969 г. по инициативе заведующего отделом фармакологии ИЭМ АМН СССР академика АМН СССР С.В. Аничкова были предприняты совместные исследования с кафедрой и клиникой госпитальной хирургии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, руководимыми академиком АМН СССР Ф.Г. Угловым, и отделом анестезиологии (заведующий кандидат медицинских наук В.И. Страшнов) Института пульмонологии Минздрава СССР. Исследования проводились с целью выяснения вопроса о развитии во время операций по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца нейрогенных дистрофических изменений в миокарде и о возможности их предупреждения.

Со стороны ИЭМ гистохимическое определение КА в биоптатах удаленных во время операции ушек сердца пациентов проводила Н.И. Заскалько, электронно-микроскопические исследования биоптатов выполняла Р.П. Кучеренко. Биохимическое определение НА и А в биоптатах проводил О.Н. Забродин, осуществлявший координацию совместных исследований двух учреждений.

Было выявлено, что у больных в процессе коррекции врожденных пороков сердца в миокарде ушка правого предсердия (обладающего всеми свойствами миокарда в целом), развиваются повреждения ультраструктуры митохондрий. При этом биохимическое и гистохимическое исследования выявили значительное снижение содержания КА в миокарде во время операции.

Предоперационная подготовка больных с помощью приема внутрь в течение 3 дней перед операцией L-ДОФА предупредила уменьшение в ходе операции содержания НА и А в миокарде и препятствовала развитию сердечной недостаточности [28].

Известно, что регионарная анестезия — эпидуральная и спинальная — осуществляют афферентную и эфферентную соматовегетативную блокаду, в частности преганглионарную блокаду симпатических нервов. В связи с этим В.И. Страшнов с целью повышения адекватности анестезии продолжил исследования у больных приобретенными пороками сердца при операциях митральной комиссуротомии, применив в качестве основного компонента анестезии высокую продленную эпидуральную анестезию (ВПЭА)

в сочетании с натрия оксibuтиратом и компонентами нейрoлептаналгезии. У контрольных больных, оперированных с использованием анестезии закисью азота и нейрoлептанальгетиков, после окончания основного этапа оперативного вмешательства в биоптатах уха левого предсердия были обнаружены выраженное уменьшение содержания НА и нарушения ультраструктуры миофибрилл и митохондрий.

ВПЭА оказала защитное действие в отношении указанных нарушений. Было отмечено уменьшение в 5,5 раза общего числа послеоперационных осложнений: сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, метаболического ацидоза, легочных осложнений. Не было выявлено летальных исходов у больных, в 2 раза уменьшилось время их пребывания в стационаре [20, 21]. Описанные выше морфологические нарушения в миокарде больных были подобны тем, которые выявила З.И. Веденева в сердце белых крыс после раздражения рефлексогенной зоны дуги аорты и которые предупреждались введением симпатолитика гуанетидин [2].

Кроме того, применение внутрь L-ДОФА в комплексном лечении инфаркта миокарда у людей в подостром периоде (спустя 2 нед. после начала заболевания) в течение 2 нед. улучшало клиническое течение заболевания, нормализовало гемодинамику, способствовало синтезу КА (судя по увеличению суточной экскреции с мочой НА и А, сниженной до операции) и ускорению репаративных процессов в миокарде [31]. Следует отметить, что лечение пациентов с помощью L-ДОФА в подостром периоде инфаркта миокарда было построено по принципиально той же новой схеме, что и для лечения больных язвенной болезнью: перед началом назначения L-ДОФА нейротропные блокаторы (бета-блокаторы) отменялись.

Защитные эффекты симпатолитиков (гуанетидин, бретилий) и препаратов, обладающих симпатолитическим компонентом действия (клонидин, гексаметония бромид, гексаметония бензосульфат) в отношении развития рефлекторной дистрофии миокарда, желудка, печени и поджелудочной железы, хорошо согласуются с многочисленными клиническими данными о предупреждении с помощью обладающих симпатолитическим действием эпидуральной и спинальной анестезии интраоперационных нарушений и послеоперационных осложнений [22–24, 59]. В частности, такой способностью обладает разработанная В.И. Страшновым сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия [51].

Понятия «нервная трофика» и «нейрогенная дистрофия» с годами постепенно ушли из научного лексикона (появилось выражение «нейрогенная висцеральная патология») [32, 48].

Между тем имеются указания на то, что СНС через посредство медиатора НА оказывает на ткани, в частности гладкие мышцы стенки сосудов уха кролика, трофическое действие, способствуя росту, дифференциации и размножению клеток путем влияния на синтез ДНК, РНК и белка

[55]. Тем самым стенка сосудов противостоит патологическому действию повышенного внутрисосудистого давления [55] и отложению в ней холестерина [56]. И, напротив, хроническая химическая десимпатизация кроликов приводит к повышенному накоплению в стенках сосудов коллагена и снижению активности ферментов цикла трикарбоновых кислот [56]. Получены данные о тонической симпатической поддержке скорости метаболизма у здоровых людей, которая близка к понятию «нервная трофика». Такая симпатическая поддержка метаболизма является уменьшенной у женщин и понижается с возрастом и сидячем образе жизни [54, 58].

В целом, проведенные в отделе фармакологии ИЭМ исследования позволили дополнить понятие «нервная трофика», дав более расширенное определение: «Под нервной трофикой следует понимать способность нервной системы (и в первую очередь симпатического ее отдела) к поддержанию в клетке, ткани, органе и организме в целом: энергетических и пластических процессов, структуры, функции, резистентности к повреждающим воздействиям и к восстановлению структуры и функции после их нарушения».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: О.Н. Забродин — написание статьи, анализ данных, О.Н. Забродин, В.И. Страшнов — редактирование 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: O.N. Zabrodin — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; O.N. Zanrodin, V.I. Strashnov — 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков С.В., Заводская И.С. Фармакотерапия язвенной болезни. Ленинград: Медицина, 1965. 188 с.
2. Аничков С.В., Заводская И.С., Морев Е.В., и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Ленинград: Медицина, 1969. 238 с.
3. Аничков С.В., Забродин О.Н. Фармакотерапия при нейрогенных повреждениях желудка // Материалы 1 Всесоюзного симпозиума «Клиническая фармакология в гастроэнтерологии». Киев, 1973. С. 57.
4. Аширметов А.Х., Краковский М.Э. Детоксикационная функция печени после ее денервации у крыс // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1989. Т. 75, № 9. С. 1262–1266.
5. Барановский А.Ю., Смолянинов А.Б., Заводская И.С., и др. Предклиническая оценка лечебной эффективности L-ДОФА при хронической язве желудка // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992. Т. 36, № 3. С. 35–37.
6. Боцолин П.С. Половые различия в образовании нейрогенных деструкций стенки желудка у крыс и действие на их развитие половых гормонов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1966. 14 с.
7. Веденеева З.И. Нейрогенные поражения миокарда (действие на миокард эндогенного адреналина) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1960. Т. 50, № 12. С. 38–43.
8. Вирабян Т.Л. Моноаминергический компонент в механизмах противоязвенного действия нейротропных средств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ереван, 1982. 48 с.
9. Гречишкин Л.Л. Пепсинообразующая способность слизистой оболочки желудка при действии ДОФА и альфа-метил-ДОФА // Фармакология и токсикология. 1969. Т. 32, № 5. С. 556–558.
10. Денисенко П.П. Ганглиолитики. Ленинград: Медицина, 1959. 120 с.
11. Джаксон И.М. Рефлекторные связи илеоцекальной области кишечника: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ленинград, 1950. 12 с.
12. Забродин О.Н. Деструкции стенки желудка, вызываемые электризацией иммобилизованных крыс, и действие на их развитие нейротропных средств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1965. 17 с.
13. Забродин О.Н. Влияние ДОФА и тирозина на заживление изъязвлений стенки желудка и содержание в ней норадреналина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1971. Т. 72, № 10. С. 32–34.
14. Забродин О.Н. Фармакологический анализ участия эндогенного норадреналина в обратном развитии нейрогенной дистрофии желудка // Фармакология и токсикология. 1972. Т. 35, № 5. С. 606–610.
15. Забродин О.Н. Влияние фармакологических веществ на развитие геморрагических эрозий и уровень норадреналина в стенке желудка у крыс // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41, № 1. С. 32–36.
16. Забродин О.Н. Роль адренергических механизмов в развитии и заживлении экспериментальных нейрогенных повреждений слизистой желудка (фармакологический анализ): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1982. 41 с.
17. Забродин О.Н. Проблема нервной трофики в трудах С.В. Аничкова и его школы // Физиологический журнал. 1993. Т. 79, № 12. С. 109–114.
18. Забродин О.Н. Фармакологические, иммунологические и медицинские аспекты симпатической стимуляции репаративной регенерации // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6, № 4. С. 1341–1346.
19. Забродин О.Н., Страшнов В.И., Заскалько Н.И., и др. Сравнительная оценка методов анестезии при закрытой митральной комиссуротомии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1981. Т. 127, № 8. С. 75–80.
20. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Концепция применения эпидуральной и сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии как средства анализа и предупреждения нейродистрофического компонента интра- и послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых торакальным и абдоминальным операциям // Вестник хирургии. 2001. Т. 60, № 2. С. 70–73.
21. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Роль симпатической нервной системы в развитии и предупреждении эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 2. С. 50–56. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-50-56
22. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Нейродистрофический компонент патогенеза острого послеоперационного панкреатита и его предупреждение с помощью эпидуральной анестезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 4. С. 61–66. DOI: 10.17816/RCF16461-66
23. Забродин О.Н., Страшнов В.И. К механизмам предупреждения с помощью регионарной анестезии послеоперационной иммуносупрессии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 3. С. 345–353. DOI: 10.17816/RCF193345-353
24. Заводская И.С. Экспериментальная дистрофия стенки желудка и ее фармакотерапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1958. 21 с.
25. Заводская И.С., Сибиркин Н.В., Егорова Г.И., и др. Лечение язвенной болезни с помощью L-ДОФА // Терапевтический архив. 1976. Т. 48, № 5. С. 79–82.
26. Заводская И.С., Морев Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. Москва: Медицина, 1977. 192 с.
27. Заводская И.С., Забродин О.Н., Заскалько Н.И. Влияние L-ДОФА на содержание катехоламинов, ультраструктуру и сократительную способность миокарда при операциях на сердце // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1978. Т. 120, № 2. С. 13–18.
28. Заводская И.С., Морев Е.В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. Ленинград: Медицина, 1981. 214 с.
29. Заводская И.С., Щедрунов В.В., Морев Е.В., и др. Влияние левопы на энергетический обмен в слизистой оболочке желудка при лечении больных язвенной болезнью // Врачебное дело. 1985. № 2. С. 26–30.
30. Заводская И.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К., и др. L-ДОФА при инфаркте миокарда // Врач. 1992. № 3. С. 28–39.
31. Заводская И.С., Морев Е.В., Бульон В.В., и др. Развитие идей С.В. Аничкова в фундаментальных исследованиях нейрогенной висцеральной патологии и ее фармакотерапии (к 100-летию со дня рождения акад. РАМН С.В. Аничкова) // Патологическая

физиология и экспериментальная терапия. 1992. Т. 36, № 5-6. С. 59-60.

32. Заводская И.С., Хныченко Л.К. Влияние некоторых нейротропных средств на перекисное окисление липидов в сердце и желудке при их нейрогенном повреждении // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994. Т. 57, № 3. С. 18-20.

33. Заводская И.С., Сапронов Н.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К. Экспериментальное обоснование фармакотерапии сердечно-сосудистой и гастродуоденальной патологии, вызванной экстремальными воздействиями на организм // Вестник Российской Академии медицинских наук. 1998. № 1. С. 23-26.

34. Ильин В.С. Противоречия и единство в развитии, становлении и нарушении механизмов нервной трофики. Методологические вопросы теоретической медицины / под ред. Н.П. Бехтеревой. Ленинград: Наука, 1975. С. 140-153.

35. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морев Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). Москва: Медицина, 1984. 240 с.

36. Корхов В.В. Нейрогенная дистрофия печени и ее фармакология. Ленинград: Медицина, 1974. 215 с.

37. Крылов А.А., Зарембский Р.А., Решетнева Е.М. Влияние консервативного лечения и ваготомии у больных с дуоденальными язвами на компоненты системы ЦАМФ в слизистой и содержимом желудка // Терапевтический архив. 1983. Т. 55, № 9. С. 118-121.

38. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морев Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии. Москва: Медицина, 1984. 240 с.

39. Кузнецова Н.Н. Роль холинергических механизмов в регуляции репаративных процессов при экспериментальных повреждениях слизистой оболочки желудка: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 1998. 18 с.

40. Линич Е.П., Забродин О.Н. Участие симпатической нервной системы в развитии нейрогенных дистрофий стенки желудка и влияние на этот процесс адренергических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1970. 20 с.

41. Манина А.А. Ультраструктура и цитохимия нервной системы. Москва: Медицина, 1978. 239 с.

42. Мигас Э.А., Нилова Т.Н. Некоторые показатели метаболизма мозга при дистрофическом повреждении желудка // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1980. Т. 90, № 9. С. 316-317.

43. Нилова Т.Н. Фармакологический анализ экспериментального нейрогенного повреждения поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1985. 17 с.

44. Орбели Л.А. О некоторых достижениях советской физиологии: избранные труды. Т. 2. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1962. С. 587-606.

45. Павлов И.П. Центробежные нервы сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1883. 77 с.

46. Павлов И.П. Лабораторные наблюдения над рефлексами с брюшной полости. 1898. Полное собрание сочинений. Т. 1. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1951. С. 550-563.

47. Павлов И.П. О трофической иннервации. 1922. Полное собрание сочинений. Т. 2. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1951. С. 577-582.

48. Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шелемеха С.Е. Стрессорные нарушения метаболизма и их фармакокоррекция. Санкт-Петербург: ИЭМ, 2009. 238 с.

49. Склютаускас И.Г. К вопросу о патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Актуальные вопросы гастроэнтерологии и нефрологии. Вильнюс, 1966. С. 138-144.

50. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. Москва, Ленинград: Изд-во Всесоюзного института экспериментальной медицины, 1935. 344 с.

51. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., и др. Предупреждение операционного стресса и его последствий. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2015. 160 с.

52. Щедрунов В.В., Заводская И.С., Забродин О.Н. Комбинированное применение центрального холинолитика амедина и прекурсора норадреналина диоксифенилаланина (ДОФА) при лечении язвенной болезни // Советская медицина. 1975. Т. 38, № 2. С. 13-16.

53. Чекман И.С., Тихоненко В.М. Никотинамидные коферменты как объект воздействия нейротропных средств. Достижения современной нейрофармакологии. Ленинград, 1982. С. 148-152.

54. Bell C., Seals D.S., Monroe M.B., et al. Tonic Sympathetic Support of Metabolic Rate is Attenuated with Age, Sedentary Lifestyle and Female Sex in Healthy Adults // J Clin Endocr Metab. 2001. Vol. 86, No. 9. P. 4440-4444. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7855

55. Bevan R.D. Influence of Adrenergic Innervation on Vascular Growth and Mature Characteristics // Am Rev Respir Dis. 1989. Vol. 140, No. 5. P. 1478-1482. DOI: 10.1164/ajrccm/140.5.1478

56. Fronek K. Trophic Effect of the Sympathetic Nervous System on Vascular Smooth Muscle // Ann Biomed Eng. 1983. Vol. 11. P. 607-613. DOI: 10.1007/BF02364090

57. Gaskell W.H. On the Augmentor (Accelerator) Nerves of the Heart of Cold-Blooded Animals // J Physiol. 1884. Vol. 5, No. 1. P. 46-48. DOI: 10.1113/jphysiol.1884.sp000150

58. Monroe M.B. Direct Evidence for Tonic Sympathetic Support of Resting Metabolic Rate in Healthy Adults // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001. Vol. 280, No. 5. P. 740-744. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740

59. Rodgers A., Walker N., Schug S., et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials // Br Med J. 2000. Vol. 321. ID 1493. DOI: 10.1136/bmj.321.7275.1493

REFERENCES

1. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *Farmakoterapiya yazvennoi bolezni*. Leningrad: Meditsina, 1965. 188 p. (In Russ.)

2. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neirogennye distrofiy i ikh farmakoterapiya*. Leningrad: Meditsina, 1969. 238 p. (In Russ.)

3. Anichkov SV, Zabrodin ON. *Farmakoterapiya pri neirogennykh povrezhdeniyakh zheludka*. Proceedings of the 1 All-Union Symposium «Klinicheskaya farmakologiy v gastroenterologii». Kyiv, 1973. P. 57. (In Russ.)

4. Ashimetov AKh, Krakovskii MEh. *Detoksikatsionnaya funktsiya pecheni posle ee denervatsii u krys. Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1989;75(9):1262-1266. (In Russ.)

5. Baranovskii AYu, Smolyaninov AB, Zavodskaya IS, et al. *Predklinicheskaya otsenka lechebnoi ehffektivnosti L-DOFA pri khroiicheskoi yazve zheludka. Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 1992;36(3):35-37. (In Russ.)

6. Botsolin PS. *Polovye razlichiya v obrazovanii neurogennykh destruktivnykh stenki zheludka u krysa i deistvie na ikh razvitie polovykh gormonov* [dissertation abstract]. Leningrad, 1966. 14 p. (In Russ.)
7. Vedeneva ZI. Neurogennye porazheniya miokarda (deistvie na miokard ehndogennogo adrenalina). *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1960;50(12):38–43. (In Russ.)
8. Virabyan TL. *Monoaminergicheskii komponent v mekhanizmax protivoyazvennogo deistviya neurotroponnykh sredstv* [dissertation abstract]. Yerevan, 1982. 48 p. (In Russ.)
9. Grechishkin LL. Pepsinoobrazuyushchaya sposobnost' slizistoi obolochki zheludka pri deistvii DOFA i al'fa-metil-DOFA. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1969;32(5):556–558. (In Russ.)
10. Denisenko PP. *Gangliolitiki*. Leningrad: Meditsina, 1959. 120 p. (In Russ.)
11. Dzhakson IM. *Reflektornye svyazi ileotsekal'noi oblasti kishechnika* [dissertation abstract]. Leningrad, 1950. 12 p. (In Russ.)
12. Zabrodin ON. *Destruktivnykh stenki zheludka, vyzvaemye ehlektricheskimi immobilizirovannykh krysa, i deistvie na ikh razvitie neurotroponnykh sredstv* [dissertation abstract]. Leningrad, 1965. 17 p. (In Russ.)
13. Zabrodin ON. Vliyanie DOFA i tirozina na zazhivlenie iz'yazvlenii stenki zheludka i sodержanie v nei noradrenalina. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1971;72(10):32–34. (In Russ.)
14. Zabrodin ON. Farmakologicheskii analiz uchastiya ehndogennogo noradrenalina v obratnom razvitii neurogennoi distrofii zheludka. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1972;35(5):606–610. (In Russ.)
15. Zabrodin ON. Vliyanie farmakologicheskikh veshchestv na razvitie gemorragicheskikh ehrozii i uroven' noradrenalina v stenke zheludka u krysa. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1978;41(1):32–36. (In Russ.)
16. Zabrodin ON. *Rol' adrenergicheskikh mekhanizmov v razvitii i zazhivlenii ehksperimental'nykh neurogennykh povrezhdenii slizistoi zheludka (farmakologicheskii analiz)* [dissertation abstract]. 1982. 41 p. (In Russ.)
17. Zabrodin ON. Problema nervnoi trofiki v trudakh S.V. Anichkova i ego shkoly. *Fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 1993;79(12):109–114. (In Russ.)
18. Zabrodin ON. Pharmacological, immunological and medical aspects of sympathetic stimulation of reparative regeneration. *Pharmacology and Biological Narcology*. 2006;6(4):1341–1346. (In Russ.)
19. Zabrodin ON, Strashnov VI, Zaskal'ko NI, et al. Sravnitel'naya otsenka metodov anestezii pri zakrytoi mitral'noi komissurotomii. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1981;127(8):75–80. (In Russ.)
20. Zabrodin ON, Strashnov VI. Kontseptsiya primeneniya ehpidural'noi i sochetannoi kombinirovannoi spinal'no-ehpidural'noi anestezii kak sredstva analiza i preduprezhdeniya neiroidistoficheskogo komponenta intra- i posleoperatsionnykh oslozhnenii u bol'nykh, podvergnutykh torakal'nym i abdominal'nym operatsiyam. *Vestnik khirurgii*. 2001;60(2):70–73. (In Russ.)
21. Zabrodin ON, Strashnov VI. Role of sympathetic nervous system in the development and prevention of erosive ulcer lesions of mucous coat in gastro-duodenal area. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(2):50–56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-50-56
22. Zabrodin ON, Strashnov VI. Neurodystrophic component of pathogenesis of the acute postoperative pancreatitis and its prevention by epidural anesthesia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(4):61–66. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16461-66
23. Zabrodin ON, Strashnov VI. Mechanisms of prevention postoperative immunosuppression by regional anesthesia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):345–353. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF193345-353
24. Zavodskaya IS. *Ehksperimental'naya distrofiya stenki zheludka i ee farmakoterapiya* [dissertation abstract]. Leningrad, 1958. 21 p. (In Russ.)
25. Zavodskaya IS, Sibirkin NV, Egorova GI, et al. Lechenie yazvennoi bolezni s pomoshch'yu L-DOFA. *Terapevticheskii arkhiv*. 1976;48(5):79–82. (In Russ.)
26. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *Vliyanie neurotroponnykh sredstv na neurogennye porazheniya serdtsa*. Moscow: Meditsina, 1977. 192 p. (In Russ.)
27. Zavodskaya IS, Zabrodin ON, Zaskalko NI. The effect of L'DOPA upon the catecholamines contents, ultrastructure and contractile ability of the myocardium in heart operations. *Grekov's bulletin of surgery*. 1978;(2):13–16. (In Russ.)
28. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Farmakologicheskii analiz mekhanizma stressa i ego posledstviya*. Leningrad: Meditsina, 1981. 214 p. (In Russ.)
29. Zavodskaya IS, Shchedrunov VV, Moreva EV, et al. Vliyanie levopa na ehnergeticheskii obmen v slizistoi obolochke zheludka pri lechenii bol'nykh yazvennoi bolezni'yu. *Vrachebnoe delo*. 1985;(2):26–30. (In Russ.)
30. Zavodskaya IS, Bul'on VV, Khnychenko LK, et al. L-DOPA pri infarkte miokarda. *The Doctor*. 1992;(3):28–39. (In Russ.)
31. Zavodskaya IS, Moreva EV, Bul'on VV, et al. Razvitie idei S.V. Anichkova v fundamental'nykh issledovaniyakh neurogennoi vistsral'nioi patologii i ee farmakoterapii (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya akad. RAMN S.V. Anichkova). *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 1992;36(5-6):59–60. (In Russ.)
32. Zavodskaya IS, Khnychenko LK. Vliyanie nekotorykh neurotroponnykh sredstv na perekisnoe okislenie lipidov v serdtsa i zheludke pri ikh neurogennom povrezhdenii. *Experimental and clinical pharmacology*. 1994;57(3):18–20. (In Russ.)
33. Zavodskaya IC, Saprionov NS, Bul'on VV, Khnychenko LK. Ehksperimental'noe obosnovanie farmakoterapii serdechnosudistoi i gastroduodenal'noi patologii, vyzvannoi ehkstremal'nymi vozdeistviyami na organizm. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;(1):23–26. (In Russ.)
34. Il'in VS. Protivorechiya i edinstvo v razvitii, stanovlenii i naryushenii mekhanizmov nervnoi trofiki. Bekhtereva NP, editor. *Metodologicheskie voprosy teoreticheskoi meditsiny*. Leningrad: Nauka, 1975. P. 140–153. (In Russ.)
35. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogennye mekhanizmy gastroduodenal'noi patologii (ehksperimental'nye i klinicheskie dannye)*. Moscow: Meditsina, 1984. 240 p. (In Russ.)
36. Korkhov VV. *Neurogennaya distrofiya pecheni i ee farmakologiya*. Leningrad: Meditsina, 1974. 215 p. (In Russ.)
37. Krylov AA, Zaremskii RA, Reshetneva EM. Vliyanie konservativnogo lecheniya i vagotomii u bol'nykh s duodenal'nymi yazvami na komponenty sistemy TSAMF v slizistoi i sodержimom zheludka. *Terapevticheskii arkhiv*. 1983;55(9):118–121. (In Russ.)
38. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogennye mekhanizmy gastroduodenal'noi patologii*. Moscow: Meditsina, 1984. 240 p. (In Russ.)
39. Kuznetsova NN. *Rol' kholinergicheskikh mekhanizmov v regulyatsii reparativnykh protsessov pri ehksperimental'nykh povrezhdeniyakh slizistoi obolochki zheludka* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 1998. 18 p. (In Russ.)

40. Linich EP, Zabrodin ON. *Uchastie simpaticheskoi nervnoi sistemy v razvitii neirogennykh distrofii stenki zheludka i vliyaniye na ehtot protsess adrenergicheskikh preparatov* [dissertation abstract]. Leningrad, 1970. 20 p. (In Russ.)
41. Manina AA. *Ul'trastruktura i tsitokhimiya nervnoi sistemy*. Moscow: Meditsina, 1978. 239 p. (In Russ.)
42. Migas EA, Nilova TN. Nekotorye pokazateli metabolizma mozga pri distroficheskom povrezhdenii zheludka. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1980;90(9):316–317. (In Russ.)
43. Nilova TN. *Farmakologicheskii analiz ehksperimental'nogo neirogenogo povrezhdeniya podzheludochnoi zhelezy* [dissertation abstract]. Leningrad, 1985. 17 p. (In Russ.)
44. Orbeli LA. *O nekotorykh dostizheniyakh sovetskoi fiziologii: izbrannyye trudy. T. 2*. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1962. P. 587–606. (In Russ.)
45. Pavlov IP. *Tsentrobezhnye nervy serdtsa* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 1883. 77 p. (In Russ.)
46. Pavlov IP. Laboratornye nablyudeniya nad refleksami s bryushnoi polosti. *1898. Polnoe sobranie sochinenii. T. 1*. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1951. P. 550–563. (In Russ.)
47. Pavlov IP. O troficheskoi innervatsii. *1922. Polnoe sobranie sochinenii. T. 2*. Moscow, Leningrad: Izd-vo AN SSSR, 1951. P. 577–582. (In Russ.)
48. Sapronov NS, Khnychenko LK, Shelemekha SE. *Stressornyye narusheniya metabolizma i ikh farmakokorreksiya*. Saint Petersburg: IEhM, 2009. 238 p. (In Russ.)
49. Sklyutauskas IG. K voprosu o patogenezе yazvennoi bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki. *Aktual'nye voprosy gastroehnterologii i nefrologii*. Vilnius, 1966. P. 138–144. (In Russ.)
50. Speranskiy AD. *Ehlementy postroeniya teorii meditsiny*. Moscow, Leningrad: Izd-vo Vsesoyuznogo instituta ehksperimental'noi meditsiny, 1935. 344 p. (In Russ.)
51. Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, et al. *Preduprezhdenie operatsionnogo stressa i ego posledstviy*. Saint Petersburg: EHLBI-SPb, 2015. 160 p. (In Russ.)
52. Shchedrunov VV, Zavodskaya IS, Zabrodin ON. Kombinirovannoe primeneniye tsentral'nogo kholinolitika amedina i prekurzora nor-adrenalina dioksifenilalanina (DOFA) pri lechenii yazvennoi bolezni. *Sovetskaya meditsina*. 1975;38(2):13–16. (In Russ.)
53. Chekman IS, Tikhonenko VM. Nikotinamidnyye kofermenty kak objekt vozdeistviy neirotrofnykh sredstv. *Dostizheniya sovremennoi neurofarmakologii*. Leningrad, 1982. P. 148–152. (In Russ.)
54. Bell C, Seals DS, Monroe MB, et al. Tonic Sympathetic Support of Metabolic Rate is Attenuated with Age, Sedentary Lifestyle and Female Sex in Healthy Adults. *J Clin Endocr Metab*. 2001;86(9):4440–4444. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7855
55. Bevan RD. Influence of Adrenergic Innervation on Vascular Growth and Mature Characteristics. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1478–1482. DOI: 10.1164/ajrccm/140.5.1478
56. Fronek K. Trophic Effect of the Sympathetic Nervoussystem on Vascular Smooth Muscle. *Ann Biomed Eng*. 1983;11:607–613. DOI: 10.1007/BF02364090
57. Gaskell WH. On the Augmentor (Accelerator) Nerves of the Heart of Cold-Blooded Animals. *J Physiol*. 1884;5(1):46–48. DOI: 10.1113/jphysiol.1884.sp000150
58. Monroe MB. Direct Evidence for Tonic Sympathetic Support of Resting Metabolic Rate in Healthy Adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):740–744. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E740
59. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. *Br Med J*. 2000;321:1493. DOI: 10.1136/bmj.321.7275.1493

ОБ АВТОРАХ

***Олег Николаевич Забродин**, д-р мед. наук, научный сотрудник кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: ozabrodin@yandex.ru

Виктор Иванович Страшнов, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии. E-mail: vstrashnov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Oleg N. Zabrodin**, Dr. Sci. (Med.), Research associate, Anaesthesiology and Reanimatology Department, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Saint Petersburg, Russia; address: 6–8, Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: ozabrodin@yandex.ru

Viktor I. Strashnov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Anaesthesiology and Reanimatology Department. E-mail: vstrashnov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author