

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ НОВЫХ АНТАГОНИСТОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

УДК 615.275
DOI: 10.17816/RCF15141-47

© **А.М. Потапкин, А.А. Лебедев, В.Е. Гмиро, Е.В. Литасова, М.А. Брусина, Л.Б. Пиотровский, П.Д. Шабанов**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 12.06.2016
Принята к печати 27.09.2016

Ключевые слова:

подкрепление; самостимуляция; условное предпочтение места; рецепторы NMDA; рецепторы AMPA.

Резюме

В работе исследовали подкрепляющие свойства антагонистов NMDA-рецепторов ИЭМ-1921, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 и антагониста AMPA-рецепторов ИЭМ-1460, синтезированных в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ». Опыты выполнены на крысах-самцах Вистар массой 200–250 г. В латеральный гипоталамус вживляли электроды для стимуляции мозга. Крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга. ИЭМ-1921 в дозах 1, 3 и 10 мг/кг повышал число нажатий педали и снижал пороги самостимуляции в большей степени по сравнению с веществами сравнения — фенциклидином (в дозах 1, 3 и 10 мг/кг) и МК-801 (в дозах 1 и 3 мг/кг). ИЭМ-1460 в дозах 1, 3 и 5 мг/кг снижал частоту реакции самостимуляции латераль-

ного гипоталамуса и повышал пороги ее возникновения. Были также исследованы условные подкрепляющие свойства антагонистов глутаматных рецепторов в тесте условной реакции предпочтения места (УРПМ). Антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 не вызывал УРПМ. Антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 вызывал УРПМ только в дозе 3 мг/кг. ИЭМ-1791 не вызывал УРПМ, а его водорастворимая соль ИЭМ-2181 вызывал УРПМ. Таким образом, антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 повышает подкрепляющие свойства реакции самостимуляции у крыс в большей степени, чем фенциклидин и МК-801, и может быть использован как средство-анализатор для изучения подкрепляющих свойств психостимуляторов. В то же время другой антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-2181 обладает условными подкрепляющими свойствами, вызывая УРПМ. Интересно, что антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 вызывал УРПМ только в узком диапазоне доз (3 мг/кг), но при этом снижал подкрепляющие свойства самостимуляции.

STUDY OF REINFORCING PROPERTIES OF NEW ANTAGONISTS OF GLUTAMATE RECEPTORS

© **A.M. Potapkin, A.A. Lebedev, V.E. Gmiro, E.V. Litasova, M.A. Brusina, L.B. Piotrovskii, P.D. Shabanov**

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2017;15(1):41-47

Received: 12.06.2016
Accepted: 27.09.2016

◆ **Keywords:** reinforcement; self-stimulation; conditioned place preference; NMDA receptors; AMPA receptors.

◆ **Abstract.** Reinforcing properties of antagonists of NMDA receptors IEM-1921, IEM-1791, IEM-2181 and the antagonist of AMPA receptors IEM 1460 were investigated. Substances have been synthesized in S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology Institute of Experimental Medicine. Electrodes were implanted into the lateral hypothalamus for brain stimulation reward. Rats were trained to press a pedal in Skinner box for receiving electric stimulation of the brain. IEM-1921 in doses of 1, 3 and 10 mg/kg enhanced number of pedal pressing and reduced self-stimulation thresholds more than phencyclidine (in doses 1, 3, 10 mg/kg) and MK-801 (in dose 1 and 3 mg/kg). IEM-1460 in doses of 1, 3 and 5 mg/kg reduced the frequency of hypothalamic self-stimulation and enhanced it thresholds.

Also we investigated the conditional reinforcing properties of antagonists of glutamate receptors in conditional place preference test (CPP). The antagonist of NMDA receptors IEM 1921 did not cause CPP. The antagonist of AMPA receptors IEM 1460 caused CPP in dose of 3 mg/kg. IEM 1791 didn't cause CPP. At the same time IEM 2181, the IEM 1791 water-soluble salt, caused CPP. Thus, the antagonist of NMDA of receptors of IEM-1921 increases the reinforcing properties of self-stimulation in rats more than phencyclidine and MK-801. This substance can be used as means analyzer for studying of the reinforcing properties of drugs. Antagonist of NMDA receptors IEM 2181 cause CPP and has the conditional reinforcing properties. It is interesting that the antagonists of AMPA receptors IEM 1460 partially cause CPP, but reduced the reinforcing properties of self-stimulation.

Понимание фундаментальных принципов организации систем положительного и отрицательного подкрепления важно для коррекции поведенческих расстройств при формировании зависимости от аддиктивных веществ (пристрастия) [3, 5, 6, 8]. Данный вопрос особенно актуален, поскольку в этой области используются накопленные знания за десятилетия исследований психофармакологии и биологической наркологии, что позволяет разрабатывать наиболее оптимальные схемы лечения зависимости от психоактивных средств. Современные медикаментозные средства, которые используются в наркологии [14], должны удовлетворять определенным требованиям, в частности, они выходят за пределы простого снижения прирастания. Для эффективной терапии препарат как минимум должен переноситься пациентом с наркотической или алкогольной зависимостью. Кроме того, в ряде случаев необходимо соблюдение определенного режима приема. Например, было показано, что применение антагониста опиоидных рецепторов налтрексона значительно снижает у животных потребление наркотика-опиата. В то же время наркозависимые часто отмечают эффекты отвращения при использовании налтрексона в качестве лечебного средства и прекращают лечение из-за развития ангедонии [14]. Поэтому в данной работе мы выбрали для фармакологического анализа систему глутамата головного мозга. Известно, что NMDA — рецепторы мозга участвуют в механизмах подкрепления и мотивационного возбуждения. Они широко представлены в пределах мезокортиколимбической дофаминергической системы [2, 3]. В частности, прилежащее ядро, ключевая структура для подкрепляющих эффектов психоактивных средств, получает дофаминергические терминалы из вентральной области покрышки, а глутаматергические терминалы — из медиальной префронтальной коры, миндалина и гиппокампа. В результате в этой структуре осуществляются интеграция поступающих импульсов и трансформация побуждения в двигательные акты [7, 10, 13].

Целью настоящей работы было исследовать подкрепляющие свойства новых антагонистов NMDA-рецепторов ИЭМ-1921, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 и антагониста AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 [1, 2, 12], синтезированных в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ».

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Опыты выполнены на 219 крысах-самцах породы Вистар массой 250 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Тестирование животных. Антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 и антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 были исследованы в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс на способность влиять на безусловные подкрепляющие свойства самораздражения мозга. Опыты выполнены на 48 крысах-самцах Вистар массой 200–250 г. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли электроды для стимуляции мозга. В дальнейшем крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга в фиксированном режиме.

Были также исследованы подкрепляющие свойства ИЭМ-1921, ИЭМ-1460, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 в тесте условной реакции предпочтения места (УРПМ). Опыты выполнены на 96 крысах-самцах Вистар. Для выработки УРПМ использовали установку 60 × 30 × 30 см, состоящую из двух одинаковых по размеру отсеков, соединенных дверцей размером 10 × 10 см. Отсеки различались цветом стен (светлый и темный) и текстурой пола (гладкий и шероховатый). Переход животного из отсека в отсек фиксировался фотоэлементами с введением данных на компьютер. В 1-й день эксперимента крысу на 10 мин помещали в установку, двери между камерами которой были открыты, и определяли предпочтение той или иной камеры. На 2, 4, 6 и 8-й день эксперимента крысам вводили исследуемое вещество внутривенно и помещали в непредпочитаемый отсек установки, а на 3, 5, 7 и 9-й день вводили растворитель (контроль) и помещали животное в предпочитаемый отсек на 60 мин. Дверца между отсеками установки в этом случае была закрыта. На 10-й день ни растворителя, ни исследуемого вещества не вводили, а помещали крысу в установку (в ранее предпочитаемую камеру) на 10 мин при открытой между отсеками дверце. Регистрировали время пребывания животного в каждом из отсеков и число переходов из отсека в отсек. Увеличение времени в исходно непредпочитаемом отсеке камеры трактовали как условное предпочтение места (основной критерий — увеличение времени пребывания в непредпочитаемом отсеке выше 50 % от всей экспозиции). Дополнительным критерием предпочтения служило общее увеличение числа переходов из отсека в отсек.

Фармакологические агенты. В работе исследовали фармакологическую активность антагонистов NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 (1-амино-1-фенилциклогексан), ИЭМ-1791 (1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота), ИЭМ-2181 (соль 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты с триэтаноломином) и антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 [5-(1-адаментилметиламино)-пентилтриметазалин бромид] (рис. 1), синтезированные в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова [1, 2, 12]. В качестве соединений сравнения использовали фенциклидин [1-(1-фенилциклогексил)-пиперидин] и МК-801 {(5S,10R)-5-метил-10,11-

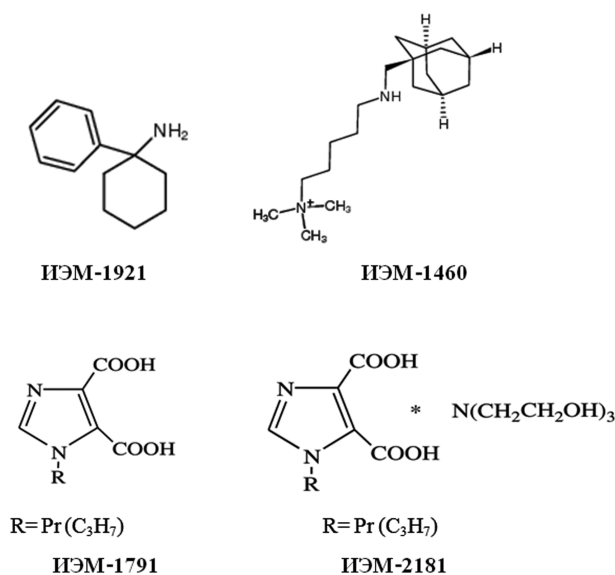


Рис. 1. Химические структуры исследуемых веществ

дигидро-5Н-5,10-эпинимодибензо[а, d][7]аннулен} (Sigma, США). Вещества ИЭМ-1921, ИЭМ-1460 и ИЭМ-2181 растворяли в дистиллированной воде, рН раствора доводили до 7,2 с помощью 0,1 М NaOH. ИЭМ-1791 растворяли в смеси эмульфор — этанол — вода (1 : 1 : 18). Вещества вводили внутривентриально за 30 мин (и за 10 мин для МК-801) до изучения реакции самостимуляции (после определения ее фоновых значений). При исследовании УРПМ после введения вещества животное сразу сажали в камеру УРПМ.

Структурные формулы соединений представлены на рис. 1.

Статистика. Выборка для каждого вещества составила не менее 10–12 опытов. Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.5, SPSS SigmaStat 3.0 и Minitab 14. Для оценки соответствия распределений случайных величин Гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова — Смирнова. Для сравнения

контрольной и экспериментальных групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования показали, что ИЭМ-1921 и вещество сравнения фенциклидин в дозах 1, 3 и 10 мг/кг достоверно повышали частоту и снижали пороги возникновения реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. Число нажатий педали в камере Скиннера после введения ИЭМ-1921 в дозах 1, 3 и 10 мг/кг повышалось по сравнению с фоновыми значениями на $53,1 \pm 5,7$, $166,2 \pm 31$ и $113,2 \pm 22,7$ % соответственно ($p < 0,01$). Фенциклидин в тех же дозах повышал число нажатий на педаль в камере Скиннера на $37,5 \pm 3,6$, $83,7 \pm 10,8$ и $37,9 \pm 6,5$ % соответственно ($p < 0,05$), то есть в значительно меньшей степени, чем ИЭМ-1921 (рис. 2). При исследовании порогов возникновения реакции само-

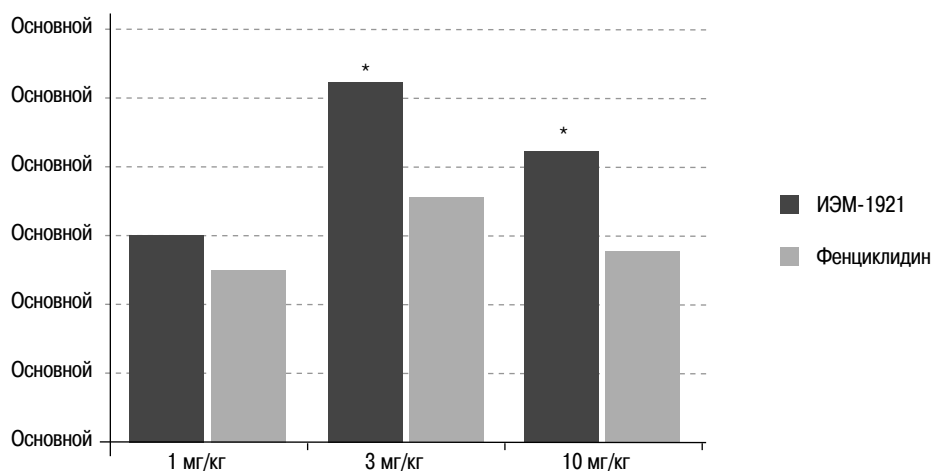


Рис. 2. Влияние ИЭМ-1921 и фенциклидина на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. Данные в процентах в сравнении с фоновыми значениями. * $p < 0,05$ между действием ИЭМ-1921 и фенциклидином

стимуляции было показано, что этот показатель достоверно снижается после введения ИЭМ-1921 в дозах 1, 3 и 10 мг/кг по сравнению с фоновыми значениями на 15, 46 и 33 % соответственно. После введения фенциклидина в тех же дозах пороги реакции самостимуляции снижались на 22, 19 и 10 % соответственно.

Для дальнейшего фармакологического анализа использовали антагонист АМРА-рецепторов ИЭМ-1460, который вводили внутривентрикулярно в дозах 1, 3 и 10 мг/кг, и вещество сравнения МК-801 в дозе 0,05 мг/кг за 10 мин до изучения самостимуляции (после определения ее фоновых значений). ИЭМ-1460 в исследуемых дозах снижал частоту реакции самостимуляции латерального гипоталамуса и повышал пороги возникновения реакции внутримозгового подкрепления. Число нажатий педали в камере Скиннера после введения ИЭМ-1460 в дозах 1, 3 и 5 мг/кг снижалось по сравнению с фоновыми значениями и составило $66,8 \pm 5,9$, $77,7 \pm 3,1$ и $79,2 \pm 2,0$ % соответственно от исходного уровня. МК-801 в дозе 0,05 мг/кг, напротив, на $87,3 \pm 29,4$ % повышал число нажатий педали в камере Скиннера по сравнению с фоновыми значениями. При исследовании порога возникновения реакции самостимуляции было показано, что ИЭМ-1460 в дозах 1, 3 и 5 мг/кг повышал этот показатель на $24,2 \pm 11,0$, $55,5 \pm 24,0$ и $1,8 \pm 1,0$ % соответственно по сравнению с фоновыми значениями. После введения МК-801 в дозе 0,05 мг/кг порог реакции самостимуляции значительно снизился и составил $50,7 \pm 9,5$ % от исходного значения.

Исследования также показали, что соединение ИЭМ-1791 не вызывает условного предпочтения места у крыс. Так, время нахождения в ранее непродолжительной камере после введения ИЭМ-1791 в дозах 10, 30 и 100 мг/кг внутривентрикулярно повышалось по сравнению с фоновыми значениями соответственно на 78,8, 45,2 и 49,4 с (экспозиция 600 с). Растворитель соединения ИЭМ-1791 в контрольном опыте не оказывал влияния на выработку УРПМ. При исследовании антагониста NMDA-рецепторов ИЭМ-2181, водорастворимой соли ИЭМ-1791 в дозе 52,6 мг/кг (доза, эквивалентная дозе 30 мг/кг для ИЭМ-1791) внутривентрикулярно показано достоверное повышение времени нахождения в ранее непродолжительной камере на 156,0 с ($p < 0,05$, рис. 3). В дозах 17,53 и 170 мг/кг (дозы, эквивалентные дозам

10 и 100 мг/кг для ИЭМ-1791) препарат не вызывал достоверных изменений: время нахождения в ранее непродолжительной камере УРПМ увеличивалось незначительно (на 36,8 и 39,2 с).

Антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 не влиял на выработку УРПМ. Так, в дозах 1, 3 и 10 мг/кг время нахождения в ранее непродолжительной камере установки увеличилось на 30,5, 41,5, 129 с соответственно. Антагонист АМРА-рецепторов ИЭМ-1460 вызывал УРПМ. При использовании ИЭМ-1460 в дозе 3 мг/кг внутривентрикулярно продолжительность нахождения животного в ранее непродолжительной камере увеличивалась на 113,7 с ($p < 0,05$). В дозах 1 и 5 мг/кг ИЭМ-1460 увеличение времени нахождения крысы в ранее непродолжительной камере составило 61,5 и 104,3 с соответственно ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в настоящей работе мы исследовали антагонисты глутаматных NMDA- и АМРА-рецепторов в качестве потенциальных перспективных средств для коррекции зависимости [12, 13]. Были выбраны четыре соединения разной структуры с доказанным антагонистическим влиянием на NMDA-рецепторы (ИЭМ-1921, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181) и АМРА-рецепторы (ИЭМ-1460) [7, 18], синтезированные в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ».

В первой серии экспериментов исследовали безусловные (первичные) подкрепляющие свойства самостимуляции латерального гипоталамуса. Крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга. Известно, что реакция самостимуляции реализуется при участии целого ряда структур лимбико-диэнцефального комплекса и коры головного мозга и включения многих нейромедиаторных систем, в первую очередь системы дофамина [9, 11]. Мезокортико-лимбическая дофаминергическая система включает вентральную область покрышки, миндалевидный комплекс, медиальный передний мозговой пучок, прилежащее ядро и медиальную префронтальную кору [9]. NMDA-рецепторы мозга также вовлечены в механизмы подкрепления и мотивационного возбуждения. Они широко представлены в пределах мезокортиколимбической дофаминергической си-

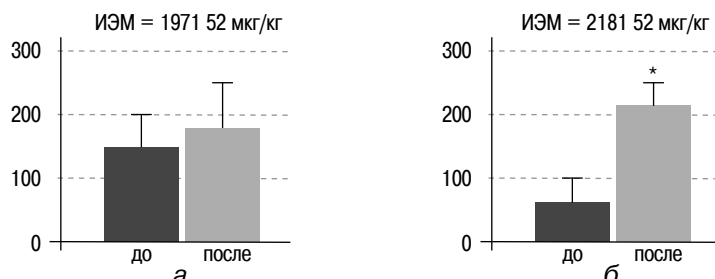


Рис. 3. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов ИЭМ-1791 (а) и его водорастворимой соли ИЭМ-2181 (б) на выработку УРПМ. По оси ординат — время (с) нахождения животных в ранее непродолжительной камере установки. * $p < 0,05$

стемы. В частности, как уже отмечалось, ключевой структурой, объединяющей дофаминергические и глутаматергические влияния, является прилежащее ядро, которое получает дофаминергические терминалы из вентральной области покрышки, а глутаматергические терминалы из медиальной префронтальной коры, миндалина и гиппокамп. В результате осуществляются интеграция поступающих импульсов и трансформация побуждения в двигательные акты [10, 13]. В наших исследованиях ИЭМ-1921 в дозах 1, 3 и 10 мг/кг повышал число нажатий педали и снижал пороги самостимуляции в большей степени, чем вещество сравнения фенциклидин в тех же дозах и МК-801. Напротив, антагонист АМПА-рецепторов ИЭМ-1460 в дозах 1, 3 и 5 мг/кг снижал частоту реакции самостимуляции латерального гипоталамуса и повышал пороги ее возникновения. Это в определенной степени согласуется с данными литературы о включении глутаматных NMDA- и АМПА-рецепторов в безусловные механизмы подкрепления. В то же время более сильно выраженные психостимулирующие эффекты ИЭМ-1921 в сравнении с фенциклидином получены впервые. Более того, сама закономерность в активации реакции самостимуляции у ИЭМ-1921 и фенциклидина была разной: ИЭМ-1921 на 53,1 % (1 мг/кг), 166,2 % (3 мг/кг) и 113,2 % (10 мг/кг) повышал самостимуляцию мозга, проявляя психоактивирующее действие во всем диапазоне доз (широкий диапазон действия доз), тогда как фенциклидин был наиболее активен в одной дозе — 3 мг/кг (83,7 %), а в дозах 1 и 10 мг/кг был сравнительно мало активен (+37,5–37,9 %), то есть проявлял узкий диапазон психоактивирующего действия. У антагониста АМПА-рецепторов ИЭМ-1460 выявлены диаметрально противоположные результаты в отношении реакции самостимуляции — ее достаточно выраженное угнетение до уровня 66,8–79,2 %, мало зависимое от выбранных для исследования доз (1–3–10 мг/кг). Антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 также вызывал УРПМ, то есть оказывал активирующее действие на условное подкрепление. Антагонист АМПА-рецепторов ИЭМ-1460 вызывал УРПМ в узком диапазоне доз (только при введении 3 мг/кг).

Были также исследованы условные подкрепляющие свойства производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК) в качестве антагонистов глутаматных рецепторов в тесте УРПМ. Ранее было показано, что 1- и 2-алкилзамещенные производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты проявляют как агонистические, так и антагонистические свойства по отношению к рецептам NMDA A-типа, причем направленность действия (агонистическое или антагонистическое) зависит от минимальных структурных изменений в части молекулы, не содержащей фармакофорных групп [1, 2]. Однако исследование данных веществ на биологических объектах затруднено ввиду их низкой растворимости

в воде. Поэтому были синтезированы органические моно- и дисоли данных кислот с триэтанололамином. При определении растворимости триэтаноламмониевых солей и сравнении их с соответствующими 1,2-алкил-замещенными ИДК было показано, что триэтаноламмониевые соли растворимы в воде почти в 20 раз лучше, чем соответствующие кислоты. Нами исследован антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-2181, который представляет собой водорастворимую соль ИЭМ-1791. В ходе эксперимента выявлено, что ИЭМ-1791 не индуцировал выработку УРПМ, а его водорастворимая соль ИЭМ-2181 вызывал УРПМ. По-видимому, биодоступность соли (ИЭМ-2181) и определяет биологическую активность данного соединения.

Таким образом, антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 проявляет подкрепляющие свойства как в моделях безусловного (реакция самостимуляции), так и условного (УРПМ) подкрепления. При этом ИЭМ-1921 более активен, чем фенциклидин и МК-801, в психоактивирующем действии на самостимуляцию мозга, что может быть использовано в отношении этого соединения как вещества-анализатора для проведения соответствующего фармакологического анализа. В то же время другой антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-2181 обладает условными подкрепляющими свойствами, вызывая УРПМ. Интересно, что антагонист АМПА-рецепторов ИЭМ-1460 лишь в узком диапазоне доз (3 мг/кг) вызывал УРПМ, но при этом снижал подкрепляющие свойства самостимуляции. Следовательно, можно говорить о некоей диссоциации эффектов рассматриваемых соединений на безусловное и условное подкрепление.

Ранее нами также была получена дозозависимая диссоциация безусловных (первичных) и условных (вторичных) подкрепляющих эффектов на примере фенамина при сравнении реакции самостимуляции и УРПМ [11]. Она проявлялась в том, что фенамин в меньшей дозе (1 мг/кг) вызывал больший стимулирующий эффект в отношении реакции самостимуляции, чем в отношении УРПМ, и, наоборот, в большей дозе (5 мг/кг) препарат в меньшей степени активировал реакцию самостимуляции, чем УРПМ. Несоответствие эффектов разных доз фенамина при исследовании реакции самостимуляции и УРПМ можно объяснить различной физиологической сущностью применяемых методов, а именно: в основе действия вещества при самостимуляции лежит активация эмоционально-мотивационных механизмов, тогда как УРПМ детерминируется как эмоциональными, так и мнестическими компонентами условно-рефлекторного поведения [1, 10]. Повышение частоты реакции самостимуляции наблюдается непосредственно после введения фармакологического агента и представляет собой отражение подкрепляющих свойств таких искусственных безусловных раздражителей, как электрическая стимуляция мозга, участвующих в естественной регуляции по-

ложительных эмоциональных состояний [8]. Вторичное (условное) подкрепляющее действие фенамина наблюдается после ряда сочетаний препарата с окружающей обстановкой, но без его введения в последний день эксперимента. При повторных сочетаниях фармакологического препарата с обстановочными стимулами между ними возникает ассоциация, и сигналы обстановки становятся условными сигналами, вызывающими условно-рефлекторную реакцию. По-видимому, можно думать и о преимущественном включении определенных нейрохимических систем или их отдельных компонентов в формирование отсроченных реакций, ассоциированных с подкрепляющим действием препарата или иного биологически значимого стимула [4, 10]. Так, УРПМ наблюдается при сочетаниях обстановки как с электрической стимуляцией положительных эмоциогенных зон головного мозга, так и с подачей пищи [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пиотровский Л.Б., Думпис М.А., Блохина Е.А., Беспалов Ю.А. Актуальные вопросы профилактики и терапии интоксикаций. – СПб.: Астерион, 2005. – 116 с. [Piotrovsky LB, Dumpis MA, Blokhina EA, Bepalov YuA. The actual problems of intoxications prophylaxis and therapy. Saint Petersburg: Asterion; 2005. 116 p. (In Russ.)]
2. Пиотровский Л.Б., Думпис М.А., Гмиро В.Е. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины // Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. – СПб., 2000. – С. 13–16. [Piotrovsky LB, Dumpis MA, Gmiro VE. The success in experimental biology and medicine area. Institute of experimental medicine at millenium boundaries. Saint Petersburg; 2000. P. 13-16. (Russ.)]
3. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб.: Н-Л, 2008. – 384 с. [Shabanov PD. Psychopharmacology. Saint Petersburg: N-L; 2008. 384 p. (In Russ.)]
4. Шабанов П.Д., Бородин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. – Л.: Наука, 1989. – 127 с. [Shabanov PD, Borodkin US. Memory damages and correction. Leningrad: Nauka; 1989. 127 p. (In Russ.)]
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 2. – С. 180–188. [Shabanov PD, Lebedev AA. Inhibition of self-stimulation of the lateral hypothalamus by opiates and opioids administered into the central amygdalar nucleus. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal Imeni IM Sechenova*. 2011;97(2):180-188.]
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 8. – С. 804–813. [Shabanov PD, Lebedev AA. Participation of GABA- and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of stria terminalis in reinforcing effects of psychotropic drugs mediated via the lateral hypothalamus. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2011;97(8):804-813 (In Russ.)]
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // Мед. академ. журн. – 2012. – Т. 12. – № 2. – С. 68–76. [Shabanov PD, Lebedev AA. Neurochemical mechanisms of nucleus accumbens, involved in reinforcing properties of lateral hypothalamus. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*. 2012;12(2):68-76. (In Russ.)]
8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 208 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshеров ShK. Dopamine and reinforcing brain systems. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 208 p. (In Russ.)]
9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д. Гормоны гипофизарно-надпочечниковой системы в механизмах безусловного и условно-рефлекторного подкрепления // Доклады Академии наук. – 2005. – Т. 404. – № 2. – С. 275–278. [Shabanov PD, Lebedev AA, Nozdachev AD. Hormones of the pituitary-adrenal system in the mechanisms of unconditioned and conditioned reflex reinforcement. *Dokl Biol Sci*. 2005;404:329-332. (In Russ.)]
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Шевелева М.В., и др. Участие прилежащего ядра в механизмах условного подкрепления у крыс // Наркология. – 2014. – № 7. – С. 52–59. [Shabanov PD, Lebedev AA, Sheveleva MV, Shumilov EH, Roik RO. Involvement of nucleus accumbens into the mechanisms of conditional reinforcement in rats. *Narkologia*. 2014;(7):52-59. (Russ.)]
11. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. – СПб.: Н-Л, 2008. – 278 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Strel'tsov VF. Hormonal mechanisms of reinforcement. Saint Petersburg: N-L; 2008. 278 p. (In Russ.)]
12. Bolshakov KV, Kim KH, Potapjeva NN, Gmiro VE, et al. Design of antagonists for NMDA and AMPA receptors. *Neuropharmacology*. 2005;49(2):144-155. doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.02.007.
13. Carlezon WA, Thomas MJ. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*. 2009;56(Suppl1):122-132. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.075.
14. Weiss RD. Adherence to pharmacotherapy in patients with alcohol and opioid dependence. *Addict*. 2004;99:1382-1392. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00884.x.

◆ Информация об авторах

Александр Михайлович Потапкин — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: potanin@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksandr M. Potapkin — post-graduate student, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: potanin@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Валерий Евгеньевич Гмиро — канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: gmiro2119@gmail.com.

Елена Викторовна Литасова — канд. хим. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Мария Александровна Брусина — младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Левон Борисович Пиотровский — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrei A. Lebedev — Dr Biol Sci (Pharmacology), Leading Researcher, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Valerii E. Gmiro — PhD (Chemistry), Leading Researcher, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gmiro2119@gmail.com.

Elena V. Litasova — PhD (Chemistry), Senior Researcher, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Mariya A. Brusina — Junior Researcher, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Levon B. Piotrovskii — Dr Biol Sci, Professor, Head of the Laboratory, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Petr D. Shabanov — Dr Med Sci, Professor, Head, SV Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.