

А. Ю. Беспалов  
Э. Э. Звартау

Оцифровано by ICQ#779957  
Timmy@mail.sochi.ru

# Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов

НЕВСКИЙ  
ДИАЛЕКТ 

**А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау**

**И ЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ  
АНТАГОНИСТОВ  
N M D A - РЕЦЕПТОРОВ**

Internet version by [timmy@mail.sochi.ru](mailto:timmy@mail.sochi.ru)



Санкт-Петербург

2000

УДК 615.212.7

ББК 52.81

Б53           у Ъ t ц fc-cs\*«

А. Ю. Беспалов — канд. мед. наук, зав. лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Э. Э. Звартау — доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

**Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э.**

**Б53 Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов.** — СПб.: Невский Диалект, 2000.- 297 с: ил.

В монографии рассмотрены теоретические и практические подходы к созданию лекарственных средств на основе антагонистов NMDA-подтипа глутаматных рецепторов. Проведен сравнительный анализ различных подклассов антагонистов с учетом особенностей организации и функционирования NMDA-рецепторного комплекса. Предложены теоретические концепции ("внутрилекарственного" обусловливания, универсальной адаптивной гиперактивации NMDA-рецепторов, модифицированной теории "стимул-реакция"), согласующиеся с эмпирическими принципами рационального поиска терапевтически выгодных и безопасных антагонистов NMDA-рецепторов.

Для врачей-исследователей и специалистов, работающих в области теоретической и прикладной нейро- и психофармакологии и наркологии, а также для аспирантов и студентов медицинских и биологических факультетов ВУЗов, интересующихся ролью глутаматергической системы в регуляции нормальных и патофизиологических процессов в ЦНС.

Рисунков — 91. Таблиц — 26. Список литературы — 1236 названий.

ISBN 5-7940-0050-3

© Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 2000  
© Невский Диалект, оформление, 2000

# Оглавление

<i>Введение</i> .....	7
<i>Список сокращений</i> .....	10

## Глава 1. NMDA-рецепторный комплекс как потенциальная мишень действия лекарственных средств

1.1. Классификация глутаматных рецепторов.....	11
1.2. Строение NMDA-рецепторного комплекса.....	12
1.2.1. Субъединицы NMDA-рецепторов.....	13
1.2.2. Основные связывающие (распознающие) участки NMDA-рецепторного комплекса.....	15
1.2.3. Трансмембранный ионный канал, ассоциированный с NMDA-рецепторным комплексом.....	17
1.3. Основные физиологические функции NMDA-рецепторного комплекса.....	17
1.3.1. Регуляция нейрональной возбудимости и клеточная смерть.....	18
1.3.2. Синаптическая пластичность.....	19
1.4. Распределение NMDA-рецепторов в ЦНС.....	20
1.5. Системы вторичных посредников.....	21
1.5.1. Кальций.....	22
1.5.2. Протеинкиназы.....	22
1.5.3. Арахидоновая кислота.....	23
1.5.4. Оксид азота (NO).....	23
1.6. Эндогенные лиганды.....	24
1.7. Возможные причины патологической активности NMDA-рецепторного комплекса.....	25
1.8. Классификация антагонистов NMDA-рецепторов.....	26
1.8.1. Конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов.....	27
1.8.2. Блокаторы канала, ассоциированного с NMDA-рецептором.....	28
1.8.3. Антагонисты стрихнин-нечувствительного глицинового рецептора.....	31
1.8.4. Антагонисты полиаминового рецептора.....	34

## Глава 2. Нейро- и психотропные свойства антагонистов NMDA-рецепторов

2.1. Судорожные расстройства.....	39
2.2. Ишемия головного мозга.....	43
2.3. Нейродегенеративные заболевания.....	46
2.3.1. Болезнь Паркинсона.....	46
2.3.2. Хорея Гентингтона.....	49
2.3.3. Боковой амиотрофический склероз.....	50
2.3.4. Болезнь Альцгеймера и расстройства памяти и обучения.....	51
2.4. Антидепрессантная активность.....	54

2.5. Анксиолитические свойства.....	56
2.6. Боль и хронические болевые синдромы.....	61
2.6.1. NMDA-рецепторы и физиологические механизмы болевой чувствительности.....	61
2.6.1.1. Спинальные механизмы болевой чувствительности.....	61
2.6.1.2. Супраспинальные механизмы болевой чувствительности.....	67
2.6.2. Анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов.....	70
2.6.2.1. Острая (фазная) боль.....	70
2.6.2.2. Хроническая (тоническая) боль.....	71
2.6.3. Анальгетическая активность комбинации антагонистов NMDA-рецепторов и опиатных анальгетиков.....	76
2.7. Факторы, ограничивающие клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов.....	79
2.7.1. Психотомиметический и аддиктивный потенциал.....	79
2.7.1.1. Первично-подкрепляющие свойства.....	81
2.7.1.2. Дискриминативные стимульные свойства.....	82
2.7.1.3. Реакция электрической самостимуляции мозга.....	84
2.7.1.4. Условнорефлекторная реакция предпочтения места.....	85
2.7.1.5. Возможные пути ослабления психотомиметического и аддиктивного потенциала антагонистов NMDA-рецепторов ...	87
2.7.2. Расстройства внимания и сенсомоторный дефицит.....	88
2.7.3. Развитие толерантности.....	91
2.7.4. Нейротоксическое действие.....	94

### Глава 3. Лекарственная толерантность и NMDA-рецепторы

3.1. Опиатная толерантность.....	97
3.1.1. Механизмы опиатной толерантности.....	97
3.1.1.1. Клеточные механизмы фармакодинамической толерантности ...	97
3.1.1.2. Условнорефлекторная (ассоциативная) толерантность.....	100
3.1.2. NMDA-рецепторные механизмы опиатной толерантности.....	102
3.1.3. Толерантность к опиатной анальгезии.....	107
3.1.3.1. Толерантность к эффектам фентанила и других опиатных агонистов.....	107
3.1.3.2. Толерантность, вызванная нефармакологической стимуляцией.....	108
3.1.3.3. Ассоциативная толерантность.....	109
3.1.3.4. Экспрессия толерантности.....	НО
3.1.3.5. Острая толерантность.....	111
3.1.3.6. Отсроченное введение антагонистов NMDA-рецепторов .....	113
3.1.4. Толерантность к другим эффектам опиатов.....	114
3.2. Толерантность к эффектам других психоактивных веществ.....	115
3.3. Теоретическое обоснование эффектов антагонистов NMDA-рецепторов .....	116
3.3.1. Внутриклеточные механизмы адаптации.....	116
3.3.2. Системная теория боли.....	119
3.3.3. Концепция "внутрилекарственного обусловливания".....	121

## Глава 4. NMDA-рецепторные механизмы лекарственной зависимости

4.1. Нейрональные механизмы формирования зависимости.....	129
4.2. Роль ассоциативных (условнорефлекторных) факторов в формировании лекарственной зависимости.....	131
4.3. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на формирование опиатной зависимости.....	132
4.4. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на лекарственный абстинентный синдром.....	136
4.4.1. Опиатная зависимость.....	136
<i>АЛЛА</i> . Субъективный компонент опиатного абстинентного синдрома.....	141
4.4.1.2. Сенситизация к опиатным антагонистам.....	146
4.4.2. Зависимость от других нейроактивных веществ.....	148
4.5. Обоснование применения антагонистов NMDA-рецепторов для лечения лекарственной зависимости.....	149

## Глава 5. Подкрепляющие свойства наркотиков и NMDA-рецепторы

5.1. Мозговая система "награды".....	157
5.2. Первично-подкрепляющие свойства наркотиков.....	159
5.2.1. Реакция внутривенного самовведения.....	159
5.2.2. Реакция электрической самостимуляции мозга.....	164
5.3. Вторично-подкрепляющие свойства наркотиков.....	166
5.3.1. Реакция условнорефлекторного предпочтения места.....	166
5.3.2. Реакция электрической самостимуляции мозга.....	170
5.3.3. Условнорефлекторное восстановление угашенной реакции внутривенного самовведения.....	173
5.3.4. Условнорефлекторная локомоторная активность.....	174
5.4. Сенситизация (обратная толерантность).....	178
5.5. Теоретическое обоснование влияния антагонистов NMDA-рецепторов на подкрепляющие свойства наркотиков.....	180

## Глава 6. Стриарные механизмы памяти и обучения: поиск универсального механизма подкрепления на поведенческом уровне

6.1. Принцип образования связи "стимул-реакция".....	190
6.2. Гностические модули в стриатуме.....	196
6.3. Долговременные изменения в глутаматергических синапсах стриатума.....	198
6.4. Гностические модули и феномен "перепрограммирования" стриарных проекций.....	199
6.5. Взаимодействие дофамина и глутамата.....	200
6.6. Лимбико-моторная интеграция и проблема частного и целого.....	201

6.7. Ожидание "награды" и "запускающий механизм".....	202
6.8. "Запускающий механизм": дофамин или глутамат?.....	203
6.9. Регуляция "запускающего механизма".....	205
6.10. Альтернативное подкрепление и адьюнктивное поведение.....	206
6.11. Новизна стимулов.....	209
6.12. Основные поведенческие феномены в свете предлагаемой модели.....	211
6.12.1. Угашение.....	211
6.12.2. Латентное торможение.....	213
6.12.3. Рефлекс на запаздывание.....	213
6.12.4. Внешнее (латеральное) торможение.....	214
6.12.5. Избирательность образования связей "стимул-реакция".....	215
6.13. Регуляция активности гностических модулей.....	215
6.14. Идеальная экспериментальная модель для анализа вклада глутаматергической системы в формирование аддиктивного поведения. ....	217

## Глава 7. Заключение

7.1. Терапевтическая безопасность.....	221
7.2. Формирование и экспрессия патологических процессов.....	222
7.3. Продолжительная низкоуровневая стимуляция NMDA-рецепторов.....	223
7.4. Универсальные механизмы, обосновывающие клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов.....	224
7.5. Стратегические и тактические принципы поиска клинически эффективных антагонистов NMDA-рецепторов.....	225
<i>Литература.....</i>	<i>227</i>

# Введение

Бурное развитие психо- и нейрофармакологии в последние 10-15 лет обусловлено несколькими факторами. Во-первых, разработка методов качественного и количественного анализа специфического связывания фармакологических лигандов в середине 1970-х годов материализовала понятие "рецептор" и открыла практически неограниченные перспективы для поиска и характеристики новых рецепторов. Дальнейшее развитие молекулярной биологии и фармакологии, давшее возможность клонирования генов, контролирующих экспрессию рецепторных белков, идентифицировать системы вторичных и третичных внутриклеточных посредников, опосредующих эффекты активации рецепторов, позволило еще более приблизиться к осознанию многообразия и полифункциональности рецепторов.

Во-вторых, высокотехнологичные методы анализа избирательности взаимодействия химических веществ с биологическими субстратами привели к появлению большого количества биологически активных веществ, селективно связывающихся с определенными подтипами рецепторов.

В-третьих, по мере накопления данных о неоднородности анатомического распределения различных рецепторов появилась возможность фармакологического контроля активности конкретных областей и проекций мозга.

Пристальное внимание в последнее время привлекает нейромедиаторная система, использующая в качестве посредников возбуждающие аминокислоты, такие как глутамат и аспартат. В отечественной литературе по этой проблеме был опубликован ряд обобщающих работ (Дамбинова, 1989; Лапин, Рыжов, 1989; Петров и соавт., 1997; Раевский, 1989). Вместе с тем объем информации по фармакологии глутаматергической системы, растет настолько быстро, что необходимость нового анализа имеющихся данных и рассмотрения перспектив дальнейших исследований стала очевидной. Наиболее хорошо изучен подтип глутаматных рецепторов, который назван по имени одного из селективных агонистов, N-метил-D-аспартата (NMDA). В первой главе настоящей книги детально рассмотрен NMDA-рецепторный комплекс как потенциальная мишень действия лекарственных средств. Акцент сделан на классификации глутаматных рецепторов, строении и основных физиологических функциях NMDA-рецепторного комплекса, которые во многом определяют нейро- и психотропные свойства антагонистов NMDA-рецепторов.

Несмотря на значительный терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов (глава 2; судорожные расстройства, ишемические поражения головного мозга, нейродегенеративные заболевания, хронические болевые синдромы и др.), существует ряд факторов, лимитирующих клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов (психотомиметический и аддиктивный эффекты, расстройства памяти, развитие толерантности).

Известно, что NMDA-рецепторный комплекс имеет сложную надмолекулярную структуру с несколькими связывающими участками, и у антагонистов, действующих на различные участки этого комплекса, побочные эффекты выражены неодинаково. Данные сравнительной фармакологии антагонистов NMDA-рецепторов свидетель-

ствуют о том, что определенные подклассы антагонистов не только лишены большинства негативных эффектов, присущих типичным антагонистам NMDA-рецепторов (например фенциклидину), но и могут найти применение для лечения и профилактики подобных нарушений, вызываемых представителями других классов фармакологических средств (например наркотическими анальгетиками).

В главах 3-5 представлены сведения об участии глутаматергической системы в механизмах формирования лекарственной толерантности и зависимости. Хотя клинических данных еще недостаточно, экспериментальные работы, выполненные на животных, убедительно свидетельствуют, что антагонисты глутаматных рецепторов угнетают развитие толерантности и сенситизации к различным психоактивным веществам, а также блокируют проявления лекарственного абстинентного синдрома и способны предотвращать рецидивирование наркоманий.

Несмотря на присутствие глутаматных рецепторов в больших количествах практически во всех областях мозга, применение антагонистов этих рецепторов может оказывать достаточно специфическое избирательное воздействие. Полученные нами экспериментальные данные позволили предположить наличие нескольких психофизиологических механизмов, которые, с одной стороны, подтверждают возможность получения положительного клинического эффекта от применения антагонистов NMDA-рецепторов (например концепция "внутрилекарственного обусловливания", модифицированная теория обучения типа "стимул-реакция"), а с другой, являются поводом для пересмотра подходов к разработке лекарственных средств на основе веществ, блокирующих глутаматергическую передачу.

Настоящая работа предназначена как для исследователей, работающих в области экспериментальной нейро- и психофармакологии, так и для клиницистов, которым представленные данные могут служить отправной точкой для планирования клинических испытаний и поиска новых направлений применения антагонистов глутаматных рецепторов.

Отметим, что антагонисты глутаматных рецепторов не получили еще широкого клинического применения, разрешены лишь несколько препаратов (мемантин, декстрометорфан). Возможно это обусловлено отсутствием единой общепринятой концепции, которая определяла бы цели и задачи поиска и применения антагонистов глутаматных рецепторов. Результаты клинических испытаний последних 3-4 лет показали, что дальнейшее продвижение антагонистов глутаматных рецепторов в медицинскую практику определяется тем, насколько быстрым и успешным будет создание подобной концепции. Авторы попытались систематизировать имеющиеся данные и сформировать цельное представление о психофармакологическом профиле последствий блокады глутаматергической передачи.

Авторы выражают признательность И. В. Белозерцевой, И. А. Сухотиной, Н. А. Паткиной, О. А. Драволиной, С. Г. Семеновой, И. О. Медведеву, О. Н. Незнановой, Е. А. Блохиной, А. В. Иванову, С. В. Иванову (СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова), Р. Л. Балстеру, П. М. Бирдсли, М. Токарж, С. И. Бауэну, К. Вилмор (Медицинский колледж штата Виргиния), В. Данишу (Мерц+Ко.), Я. М. ван Ри, М. А. Ф. М. Герритс, Г. Волтеринку (Университет г. Утрехта) за помощь в планировании и проведении экспериментов, а также за многочисленные дискуссии и обсуждения, во многом определившие характер выполненных исследований и содержание данной монографии. Авторы также благодарны своим семьям за всестороннюю помощь и терпение, кото-

рые позволили в течение длительного времени уделять значительные усилия анализу литературы и имеющихся данных и написанию книги.

Эксперименты, результаты которых представлены в книге, выполнены в отделе психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова в рамках ГНТП России "Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении", отраслевых научно-исследовательских программ Минздрава РФ № 621 "Изыскание и изучение средств фармакотерапии наркотоксикоманий и алкоголизма в ряду веществ, влияющих на ионные каналы и нейрональные рецепторы" и № 739 "Разработка и изучение методов лекарственного и немедикаментозного лечения болевых синдромов в эксперименте и клинике", грантов от Национальных институтов здоровья США (DA-01442, NIDA INVEST Fellowship № 3096, FIRCA №R03TW00714, контракт №N01MH30003), Голландской организации в поддержку научных исследований (NWO-07-13-087), а также при поддержке фармацевтических компаний "Новартис" ("Сандоз"; Швейцария), "Синтелабо" (Франция), "Мерц+Ко." (Германия), "КоСенсис" (США), "Пфайзер" (США).

## Список сокращений

АМРА	—	а-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксгзол-пропионовая кислота
АЦ	—	аденилатциклаза
БАС	—	боковой амиотрофический склероз
БЯШ	—	большое ядро шва
ВТО	—	вентральная тегментальная область
ГАМК	—	γ-аминомасляная кислота
ГМ>	—	лимбический гностический модуль
ГМ <sub>с</sub> м	—	сенсомоюрный гностический модуль
ДД	—	долговременная депрессия
ДП	—	долговременная потенциация
ПКА	—	протеинкиназа А
ПКС	—	протеинкиназа С
ПФК	—	префронтальная кора
ПЯ	—	прилежащее ядро перегородки
NMDA	—	N-метил-D-аспарагиновая кислота
ТАН	—	тонически активные нейроны
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ФЛ	—	фосфолипаза
ФП	—	фосфопротеины
ЧС	—	черная субстанция
ЦОВ	—	центральное околводопроводное вещество
ЭЭГ	—	электроэнцефалография

# 1

## NMDA-рецепторный комплекс как потенциальная мишень действия лекарственных средств

Глутаминовая кислота была открыта Риттхаузенем (Ritthausen) в 1866 г, и уже к началу 1900-х гг установлено, что глутамат — важный компонент нервной ткани (Krnjevic, 1974) Интенсивное исследование роли глутамата в деятельности ЦНС начато в конце 1950-х гг, когда была выявлена его способность возбуждать нейроны и был доказан специфический (рецепторный) механизм этого эффекта (Watkins, Evans, 1981) В последующих исследованиях установлено, что глутамат и ряд других возбуждающих аминокислот (например аспартат) — основные возбуждающие медиаторы ЦНС млекопитающих, и открыто множество подтипов глутаматных рецепторов

### 1.1. Классификация глутаматных рецепторов

Глутаматные рецепторы подразделяют на две основные подгруппы — ионотропные (табл 1 1) и метаботропные (табл 12) Основное отличие между этими подгруппами состоит в том, каким образом связывание глутамата с рецептором отражается на изменении внутриклеточного гомеостаза — путем изменения мембранной проницае-

**Таблица 1.1.** Подтипы ионотропных глутаматных рецепторов

Основные характеристики	Подтипы рецепторов		
	NMDA	AMPA	Каинатный
Селективные агонисты	NMDA, D,L-(тетразол-5-ил)глицин	AMPA (S)-5-фторвиллардин	4-метил-глутамат домоат, каинат
Конкурентные антагонисты	D-AP5, CGS19755, CGP37849, LY233053	NBQX, LY215490, LY293558	NS102
Блокаторы канала	Фенциклидин, кетамин, дизоцилпин		
Радиолиганды	[ <sup>3</sup> H]CPP, [ <sup>3</sup> H]CGS19755, [ <sup>3</sup> H]дизоцилпин	[ <sup>3</sup> H]AMPA [ <sup>3</sup> H]CNOX	[ <sup>3</sup> H]каинат
Эффекторная система	Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> / Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> / Ca <sup>2+</sup> *	Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> / Ca <sup>2+</sup> *
Субъединичный состав	NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3	GluR1, GluR2, GluR3, GluR4	KA1, KA2, GluR5, GluR6, GluR7

\* AMPA-рецепторы, у которых отсутствует C1иН2-субъединица, подвергшаяся РНК-редактированию а) формируют канал с высокой электропроводимостью, проницаемый для Ca<sup>2+</sup>, б) чувствительны к внутриклеточным полиаминам (блокада придеполяризации мембраны) Аналогичные характеристикимиобладают каинатные рецепторы с неотредактированными субъединицами GluR5 и GluR6

**Таблица 1.2.** Группы метаботропных глутаматных рецепторов

Основные характеристики	Группы рецепторов		
	Группа I	Группа II	Группа III
Селективные агонисты	DHPG	DCG-IV, LY354740, 2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -APDC	L-AP4
Селективные антагонисты	AIDA, (s)-(+)-CPFG CPCCOEt, 4CPG	LY307452, LY341495	MAP4
Рецепторы	mGluR <sub>1</sub> , mGluR <sub>5</sub>	mGluR <sub>2</sub> , mGluR <sub>3</sub>	mGluR <sub>4</sub> , mGluR <sub>6</sub> mGluR <sub>7</sub> , mGluR <sub>8</sub>
Эффекторная система	G <sub>q/11</sub>	G <sub>12/13</sub>	G <sub>16</sub>

мости для катионов (ионотропные рецепторы) или через системы вторичных посредников, сопряженные с G-белками (метаботропные). В настоящей работе будут рассмотрены только ионотропные глутаматные рецепторы.

Выделяют три основных подтипа ионотропных глутаматных рецепторов (табл. 1.1), получивших свои названия по именам селективных агонистов этих рецепторов (рис. 1.1): N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA),  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), каиновой кислоты.

Следует также заметить, что до сих пор появляются работы, авторы которых разделяют глутаматные рецепторы на NMDA- и He-NMDA-подтипы. Возможно, такое разделение отражает тот факт, что наиболее изученным подтипом глутаматных рецепторов по-прежнему остается NMDA-подтип. Именно NMDA-рецепторы, а точнее, селективные антагонисты этих рецепторов, наиболее интересны для разработки и внедрения в клиническую практику. Во-первых, молекулярная структура, нейроанатомическое распределение и физиологические функции NMDA-рецепторов достаточно хорошо изучены, что позволяет уверенно предсказывать фармакологический профиль того или иного лиганда. Во-вторых, синтезировано огромное количество веществ, избирательно связывающихся с этими рецепторами. Методами биохимического, электрофизиологического и поведенческого анализа было выделено несколько десятков веществ, которые не только избирательно связываются с NMDA-рецепторами, но и обладают выраженным терапевтическим потенциалом. В данной и последующих главах основное внимание будет уделено именно NMDA-рецепторам и их антагонистам.

## 1.2. Строение NMDA-рецепторного комплекса

NMDA-рецепторный комплекс имеет сложное надмолекулярное строение и составлен из нескольких белковых субъединиц (рис. 1.2). NMDA-рецепторы с различным составом характеризуются неоднородным распределением в ЦНС, что приводит к многообразию их физиологических функций и создает перспективы для дифференцированного фармакологического контроля активности определенных подтипов NMDA-рецепторов и соответствующих нормальных и патофизиологических процессов.

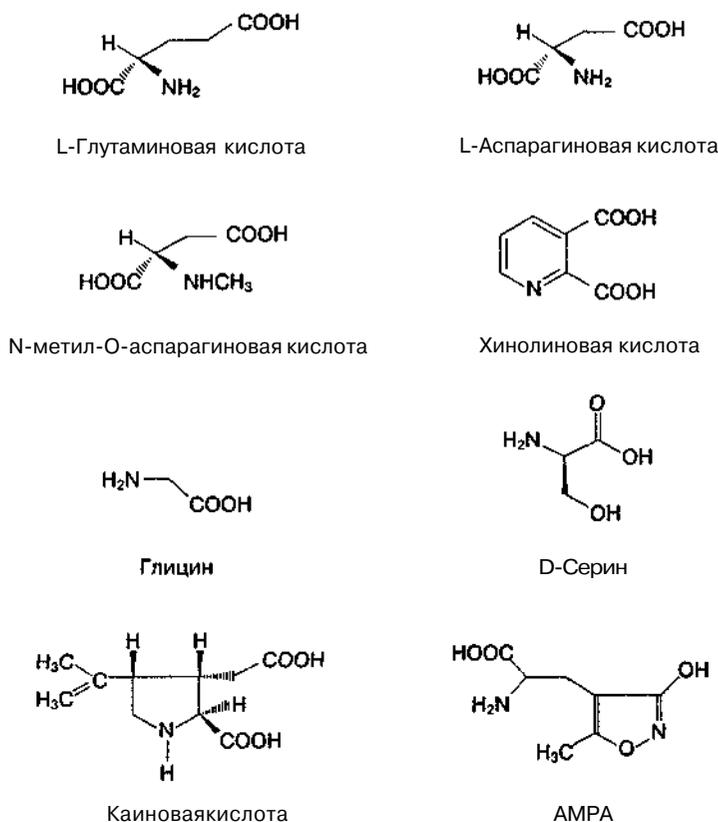


Рис. 1.1. Химическая структура некоторых агонистов ионотропных глутаматных рецепторов

В целях обзора возможных путей фармакогенной коррекции активности NMDA-рецепторного комплекса следует выделить несколько связывающих участков, каждый из которых влияет на работу трансмембранного канала, сопряженного с NMDA-рецептором.

### 1.2.1. Субъединицы NMDA-рецепторов

Точная композиция NMDA-рецепторного комплекса еще не установлена окончательно, однако к настоящему времени клонировано 3 типа субъединиц, формирующих NMDA-рецепторный комплекс - NR1 (NMDA- $\epsilon$ ), NR2 (NMDA- $\epsilon$ ) и NR3 (NMDA- $\chi$ ) (McBain, Mayer, 1994; Danysz, Parsons, 1998; Dunah et al., 1999).

О сложном комплексном характере строения NMDA-рецепторов свидетельствует также обнаружение 8 функционально значимых изоформ и 1 функционально неактивной изоформы NR1-субъединицы, экспрессия которых определяется альтернативным сплайсингом одного гена. Кроме того, установлено, что NR2-субъединица существует в 4 разновидности — NR2A, NR2B, NR2C и NR2D, каждой из которых соответствует один ген (McBain, Mayer, 1994; Dunah et al., 1999). Из NR2-субъединиц только для

NR2D известна более чем одна изоформа. Два подтипа NRS-субъединицы лишь недавно были выявлены и поэтому еще недостаточно изучены (Das et al., 1998).

Известно, что присутствие как NR1-, так и BK2-субъединиц в ЦНС млекопитающих необходимо для формирования функционально активных рецепторов. Полученные в последнее время данные указывают на то, что каждый рецепторный комплекс имеет в своем составе 2 субъединицы NR2 и 2-3 субъединицы NR1 (Monyer et al., 1994; Behe et al., 1995; Premkumar, Auerbach, 1997; Dunah et al., 1998; Laube et al., 1998; Dunah et al., 1999). С помощью методов гибридизации *in situ* и иммуногистохимии установлено, что субъединица NR1 встречается практически во всех структурах ЦНС (Monyer et al., 1994; Petralia et al., 1994). Распределение субъединиц NR2A-D более динамичное, и паттерн экспрессии NR2-субъединиц претерпевает значительные изменения в процессе онтогенеза (Akazawa et al., 1994; Monyer et al., 1994). Неоднородность анатомического распределения различных подтипов NR2-субъединиц во многом объясняет многообразие функций NMDA-рецепторов в различных отделах ЦНС, что подтверждено данными радиолигандного связывания (Monaghan et al., 1988), а также результатами функциональных (Howe et al., 1991; Hestrin, 1992) и фармакологических (Kashiwagi et al., 1997; Cull-Candy et al., 1998; Stocca, Vicini, 1998) исследований.

Таким образом, возможно, что именно субъединица NR2 определяет фармакологическую специфичность NMDA-рецепторного комплекса (Yamakura, Shimoji, 1999; табл. 1.3). Поэтому неудивительно, что значительное внимание исследователи уделяют тому, какие типы субъединиц NR2 и в каком соотношении и количестве входят в функционально полноценный NMDA-рецепторный комплекс (Monyer et al., 1994; Behe et al., 1995; Premkumar, Auerbach, 1997; Laube et al., 1998). В состав нативных

**Таблица 1.3.** Типы субъединиц NR2

Основные характеристики	Типы субъединиц			
	NR2A	NR2B	NR2C	NR2D
Аффинность глутамата <sup>1</sup>	+	++	++	+++
Аффинность глицина <sup>1</sup>	+	++	+++	++++
Аффинность полиаминов <sup>1</sup>	+	+ <sup>4</sup>	-	-
Чувствительность к магнию	+++ <sup>3</sup>	+++	+	+
Анатомическое распределение <sup>2</sup>	Широкое (максимум — в гиппокампе)	Передний мозг	Ограниченное (мозжечок)	Ствол мозга, спинной мозг
Онтогенез (максимум экспрессии)	Постнатально	Эмбрион	Постнатально	Эмбрион

<sup>1</sup> Сравнительная характеристика для гетеромеров NR1+NR2.

<sup>2</sup> Данная характеристика отражает лишь общие тенденции нейроанатомического распределения, так как во многих структурах мозга присутствуют все субъединицы (например в мозжечке; Cull-Candy et al., 1998).

<sup>3</sup> Эта субъединица определяет также чувствительность к Zn<sup>2+</sup>.

<sup>4</sup> Потенцирующее действие гистамина связано с действием на эту субъединицу.

NMDA-рецепторы могут входить либо две одинаковые, либо две различные субъединицы NR2, что еще больше увеличивает многообразие форм NMDA-рецепторов и создает дополнительные мишени для фармакологического воздействия.

### 1.2.2. Основные связывающие (распознающие) участки NMDA-рецепторного комплекса

В NMDA-рецепторном комплексе различают несколько связывающих участков:

- 1) участок связывания агонистов (глутамат, NMDA) и конкурентных антагонистов;
- 2) участок связывания коагонистов глицина и D-серина (другие названия этого рецептора: стрихнин-нечувствительный глициновый рецептор, глицин<sub>v</sub>-рецептор) и глициновых антагонистов (Johnson, Ascher, 1987; Danysz, Parsons, 1998);
- 3) участок связывания полиаминов (спермин, спермидин) и полиаминовых антагонистов (Williams, 1993; McBain, Mayer, 1994);
- 4) участок связывания "канальных" блокаторов (фенциклидин, кетамин, мемантин) (McBain, Mayer, 1994; Dingledine et al., 1999);
- 5) участок связывания  $Mg^{2+}$  (Nowak et al., 1984);
- 6) участок связывания  $Zn^{2+}$  (Paoletti et al., 1997);
- 7) участок связывания  $H^+$  (Traynelis et al., 1995).

Кроме того, существуют специфические места связывания для других биоактивных веществ, таких как нейростероиды (например прегненолон; Wu et al., 1991; Park-Chung et al., 1997; Weaver et al., 1997), нейропептиды (например, динорфин; Chen, Huang, 1993; Chen et al., 1995; Shukla, Lemaire, 1994), гистамин (Yamakura, Shimoji, 1999). Эффекты гистамина не наблюдаются в нормальных физиологических условиях, не блокируются классическими гистаминоблокаторами и, возможно, опосредуются полиаминовым участком (Saybasili et al., 1995).

На рис. 1.2 схематически показано соотношение специфических мест связывания и определенных субъединиц. Следует особо отметить, что NMDA-рецепторы акти-

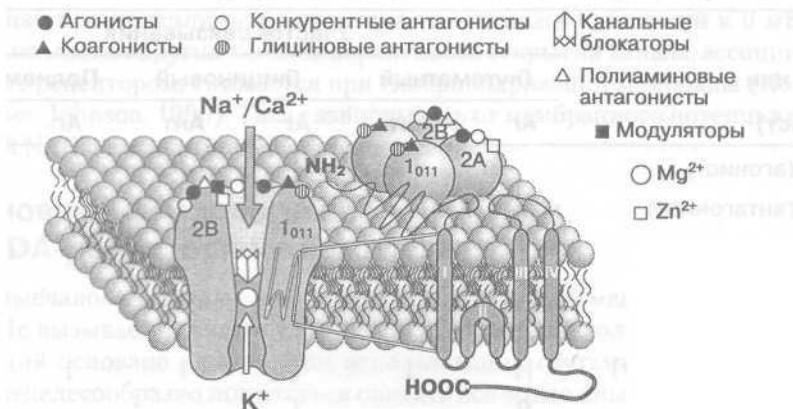


Рис. 1.2. Схема строения NMDA-рецептора (Parsons et al., 1998). Воспроизведено с изменениями с разрешения издательства Prous Science. Агонисты — глутамат, NMDA. Коагонисты — глицин, D-серин. Модуляторы — полиамины, гистамин

вируются только после того, как глутамат свяжется с обеими субъединицами NR2 (Mayer et al., 1989; Hirai et al., 1996; Laube et al., 1997), а глицин — с двумя NR1-субъединицами (Thedinga et al., 1989; Siegel et al., 1996; Williams et al., 1996). Эффекты глицина и других аллостерических модуляторов зависят не только от типа субъединицы, несущей место связывания, но и от композиции рецептора в целом. Например, участок связывания глицина находится на субъединице NR1. Константа ингибирования связывания для глицина составляет приблизительно 1-5 мкМ для гомомерных NMDA-рецепторов (только субъединицы NR1; Grimwood et al., 1995) и находится в наномолярном диапазоне для гетеромерных рецепторов (субъединицы NR1 и NR2; Grimwood et al., 1992).

Различные участки NMDA-рецепторного комплекса оказывают друг на друга модулирующие влияния (табл. 1.4). Например, связывание агонистов с глутаматным участком повышает сродство глицина к соответствующему участку, и наоборот. В то же время, обратные отношения отмечены для антагонистов этих участков (Thomson, 1990). Подобная информация может оказаться исключительно полезной в ситуации, когда два (или более) лиганда NMDA-рецепторов применяются одновременно с одной и той же или с различными целями. Данные радиолигандного связывания позволяют предсказать синергизм эффектов глициновых и полиаминовых антагонистов (Voltz et al., 1994).

Полиаминовый участок также оказывает влияние на связывание глутамата. Полиамины в низких концентрациях увеличивают связывание глутамата и глицина, а в высоких — ослабляют (Johnson, 1996; Williams, 1997). Таким образом, полиамины могут рассматриваться в качестве своеобразных веществ-регуляторов активации NMDA-рецепторов. В условиях длительной тонической активации NMDA-рецепторов (например высвобождение глутамата при нейродегенеративных расстройствах) полиамины ограничивают эффекты глутамата (снижают аффинность глутамата

**Таблица 1.4.** Аллостерические модулирующие взаимовлияния различных участков NMDA-рецепторного комплекса

Лиганд (агонист или антагонист)	Участок связывания					
	Глутаматный		Глициновый		Полиаминовый	
	Аг	Ант	Аг	Ант	Аг	Ант
Глутамат (агонист)			↑	↑		↑
Глутамат (антагонист)			↓	↓		↓
Глицин (агонист)	↑	↓				↓
Глицин (антагонист)	↓	↑				↑
Полиамины (агонист)	↓	↑	↑	↓		↓
Полиамины (антагонист)	↑↓	↓	↓	↑	↓	
Mg <sup>2+</sup>	0		↑			↓
Zn <sup>2+</sup>	↓		↓			↓

Аг — связывание агонистов; Ант — связывание антагонистов; f — усиливающее влияние; l — угнетающее влияние; 0 — нет эффекта.

и способствуют потенциал-зависимой блокаде). В то же время эффекты высоких (деполяризирующих) концентраций глутамата при фазной активации глутаматергической передачи усиливаются.

### 1.2.3. Трансмембранный ионный канал, ассоциированный с NMDA-рецепторным комплексом

Канал, ассоциированный с NMDA-рецептором, проницаем для  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . На основании данных об электропроводности одиночных каналов предполагают, что существуют две популяции NMDA-рецепторов (Farrant et al., 1994; Momiyama et al., 1996; Brimacombe et al., 1997; Dingledine et al., 1999). Одна популяция формируется при участии субъединиц NR2A или NR2B и представляет собой давно известные NMDA-рецепторы с высокой проводимостью. Эти рецепторы чувствительны к блокаде  $Mg^{2+}$ . Вторая популяция представляет собой NMDA-рецепторы с низкой проводимостью, низкой чувствительностью к  $Mg^{2+}$ , имеющие в своем составе субъединицы NR2C или NR2D.

Открытие канала происходит при одновременном связывании агонистов с глутаматным и глициновым участками. Обязательным условием для открытия канала является связывание глицина, именно это послужило основой для признания глицина коагонистом, а не просто аллостерическим модулятором NMDA-рецепторов (Thomson, 1990; Danysz, Parsons, 1998).

Внутри канала находится участок (или участки) связывания "канальных" блокаторов (фенциклидин, кетамин, мепамин). Связывание (как, впрочем, и диссоциация) "канальных" блокаторов с их рецепторным участком возможно только при открытом канале. Иными словами, неконкурентная блокада NMDA-рецепторов этими веществами происходит лишь после связывания глутамата и глицина. Данный принцип был назван "use-dependency" и на многие годы определил интерес к разработке лекарственных средств на основе блокаторов канала, ассоциированного с NMDA-рецептором (см. гл. 1.8.2).

NMDA-рецепторному каналу присущи основные свойства, традиционно приписываемые ионным каналам, управляемым лигандами (хемочувствительные каналы): а) катионная проницаемость; б) потенциал инактивации, близкий к 0 мВ. Однако в отличие от многих других каналов вероятность открытия канала, ассоциированного с NMDA-рецептором, снижается при гиперполяризации мембраны (Nowak et al., 1984; Ascher, Johnson, 1990). Такая зависимость от мембранного потенциала связана с блокадой NMDA-рецепторов  $Mg^{2+}$  (см. далее).

## 1.3. Основные физиологические функции NMDA-рецепторного комплекса

Как уже отмечалось, глутамат — основной возбуждающий медиатор в ЦНС млекопитающих. Не вызывает удивления тот факт, что огромное количество физиологических функций основано на активном использовании глутаматергической передачи. Было бы нецелесообразно попытаться описать все возможные физиологические эффекты активации NMDA-рецепторного комплекса. Тем не менее, можно выделить три основные физиологические функции NMDA-рецепторов, которые отражают функциональные особенности этих рецепторов и служат основой для разработки методов фармакологической модуляции.

### 1.3.1. Регуляция нейрональной возбудимости и клеточная смерть

Термин "возбуждающие аминокислоты" традиционно используется по отношению к кислым аминокислотам, являющимся агонистами глутаматных рецепторов (например глутаминовая и аспарагиновая кислоты), и уже само название отражает одну из основных функций NMDA-рецепторного комплекса. Открытие канала, ассоциированного с NMDA-рецепторным комплексом, приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, поступающего по градиенту концентрации. Именно с кальцием связывают повышение нейрональной активности, опосредованное NMDA-рецепторами.

Перевозбуждение нейрона при интенсивном воздействии глутамата сопровождается переходом нормально функционирующих нейронов в состояние эпилептиформной активности, что может проявляться развитием судорог. Судороги возникают при аппликации возбуждающих аминокислот на кору головного мозга, при локальном их введении в желудочки мозга, а также при системном введении (Meldrum, 1995; Chapman, 1998). Эпилептиформная активность развивается не только при химической стимуляции мозга экзогенными агонистами, но и при электрической стимуляции глутаматергических проекций (Stasheff et al., 1989; DeLorenzo et al., 1998).

Длительная избыточная активация NMDA-рецепторов приводит к патологическому повышению внутриклеточной концентрации кальция и запускает необратимые изменения (активация  $Ca^{2+}$ -зависимых протеаз, эндонуклеаз, фосфолипаз), ведущие к гибели нейрона (так называемый механизм "кальциевой смерти"). Гибель нейронов наблюдается при системном и локальном введении больших доз агонистов, а также в культурах нейронов, обогащенных высокими концентрациями агонистов (Meldrum, Garthwaite, 1990; Meldrum, 1998). Впервые нейродегенеративные изменения были описаны в нейронах сетчатки после системного введения L-глутаминовой кислоты, однако этот феномен обычно трудно воспроизвести ввиду наличия высокоэффективного механизма обратного захвата глутамата. Поэтому наиболее достоверные результаты получают, используя синтетические агонисты глутаматных рецепторов, а также природные аналоги, механизмы инактивации которых малоэффективны (Kohler, Schwarcz, 1983). Следует заметить, что необратимые дистрофические изменения наблюдаются также и при электрической стимуляции глутаматергических проекций (Scharfman, Schwartzkroin, 1989).

Нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот стало предметом исключительно интенсивного изучения после того, как была установлена глутаматергическая природа многих нейродегенеративных расстройств, и возбуждающие аминокислоты стали рассматривать в качестве "эндогенных факторов нейротоксичности". К нейропатологическим состояниям, обусловленным гиперактивностью глутаматергической системы, относят не только классические нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), но и ишемические поражения головного мозга, различные энцефалопатии (включая диабетические), когнитивные и мнестические расстройства на поздних стадиях эпилепсии, алкоголизма и др. (Meldrum, 1998; Tsai et al., 1995; Leigh, Meldrum, 1996; Chapman, 1998; Farber et al., 1998; Meldrum, 1998; Loopuijt, Schmidt, 1998).

Иными словами, речь идет практически о всех патологических состояниях, при которых наблюдается гибель нейронов. При этом избыточное высвобождение глута-

мата может быть как первичным (генетически детерминированные отклонения в уровнях экспрессии глутаматных рецепторов, транспортеров и т. д.), так и вторичным звеном патологического процесса (нарушение кислородного баланса нейрональной ткани, ослабление гетеросистемного контроля пресинаптического высвобождения глутамата и т. д.). И в том и в другом случае глутамат играет ключевую роль в каскадной реакции гибели нейрона, что подтверждается большими повреждениями в тех структурах мозга, которые наиболее богаты глутаматными рецепторами. Например, даже при краткосрочной ишемии головного мозга наблюдается практически полная гибель пирамидных нейронов гиппокампа (Davis et al., 1986).

Следует отдельно отметить, что рН-чувствительность NMDA-рецепторного комплекса (из-за наличия специфического места связывания протонов) еще больше подчеркивает участие этих рецепторов в процессах, приводящих к гибели нейронов. Так, ионы  $H^+$  подавляют возбудимость нейронов и активность NMDA-рецепторного комплекса (McBain, Mayer, 1994). Повышение синаптической активности (т. е. повышение пресинаптического высвобождения глутамата) приводит к закислению внеклеточной среды вследствие низкого рН в везикулах, участвующих в синаптическом выбросе глутамата (Krishtal et al., 1987). Поэтому ингибирование NMDA-рецепторного комплекса протонами может служить примером отрицательной обратной связи при избыточной секреции глутамата и, соответственно, чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов. В то же время имеются данные, что ингибиторы карбоангидразы увеличивают возбуждающее действие глутамата (Taira et al., 1993).

В последние годы появляется много работ, указывающих на роль глутаматергической системы в механизмах "запрограммированной клеточной смерти" (апоптоз). Например, недавно установлено, что  $\beta$ -амилоид вызывает гибель нейронов по механизму апоптоза, запускаемому транспортом  $Ca^{2+}$  через активированные каналы NMDA-рецептора (Le et al., 1995). Как ни парадоксально, эти данные подчеркивают единство физиологических функций системы "возбуждающих аминокислот", так как апоптоз по сути является специфической формой клеточной памяти (McConkey et al., 1996).

### 1.3.2. Синаптическая пластичность

С ионами кальция связана также другая основная функция NMDA-рецепторов — синаптическая пластичность. Термин "синаптическая пластичность" используется для описания механизмов памяти и обучения не только в традиционном понимании, но и для обсуждения основ различных форм привыкания, центральной сенситизации при хронической боли (явление "wind-up"), толерантности, лекарственной зависимости и др.

В основе этой функции лежат два уже описанных ранее свойства NMDA-рецепторов — потенциалзависимость и "use-dependency". При потенциале покоя, а также при гиперполяризации мембраны ионы  $Mg^{2+}$ , будучи связанными с внутриканальным участком, не дают  $Ca^{2+}$  проникнуть внутрь клетки. Деполяризация мембраны (от -50 до -30 мВ) снимает "магниевый блок" и таким образом открывает канал. Следует также заметить, что для деполяризации мембраны не требуется участия дополнительных нейромедиаторных систем, так как результат достигается при активации глутаматом ионотропных рецепторов Не-NMDA-подтипов.

Благодаря описанным свойствам NMDA-рецепторы идеально подходят для анализа механизмов синаптической пластичности (Seeburg et al, 1995) на основе принципа, сформулированного в конце 1940-х гг. Конорским (Konorski, 1948) и Хэббом (Hebb, 1949). Согласно принципу обнаружения пространственно-временного совпадения стимулов (coincidence-detection rule), синаптическая связь между двумя нейронами укрепляется, если активность этих нейронов совпадает во времени. Впервые это было обнаружено в гиппокампе для возбуждающих (глутаматергических) проекций волокон перфорантного пути на гранулярные клетки. Короткие серии высокочастотной электрической стимуляции перфорантного пути приводили к долговременному повышению эффективности синаптической проводимости. Этот эффект был впервые детально описан в 1973 г. и получил название "долговременной потенциации" - ДП (Bliss, Collingridge, 1993).

Явление ДП было обнаружено во многих других структурах мозга (см. гл. 6.3), а варьирование параметров стимуляции и регистрации позволило выделить целый ряд аналогичных явлений, каждое из которых вносит свой вклад в формирование памятных следов (Bliss, Collingridge, 1993).

Одной из характерных особенностей ДП является ^оперативность, которая предполагает наличие пороговой интенсивности стимула, индуцирующего ДП; "слабые" стимулы, возбуждающие незначительное количество волокон, не запускают ДП. Очевидно, что потенциалзависимость канала, ассоциированного с NMDA-рецепторным комплексом, является мембранным механизмом, участвующим в реализации принципа "кооперативности".

Еще в первых работах по физиологии ДП было выявлено, что индукция ДП блокируется хелаторами  $Ca^{2+}$ . В последующих экспериментах исследователи подтвердили ключевую роль  $Ca^{2+}$ -зависимых внутриклеточных процессов в синаптической пластичности. Так как NMDA-рецепторы проницаемы для  $Ca^{2+}$ , считают, что повышение внутриклеточной концентрации этих ионов во время индукции ДП опосредовано NMDA-рецепторами. Эта гипотеза получила весьма солидное экспериментальное подтверждение. Во-первых, антагонисты NMDA-рецепторов блокируют индукцию ДП (Bliss, Collingridge, 1993). Во-вторых, NMDA-рецепторы во многих структурах (например в гиппокампе, полосатом теле) расположены на шипиках дендритов нейронов, что позволяет ограничивать в пространстве повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  (Bliss, Collingridge, 1993).

Говоря о ключевой роли NMDA-рецепторов в регуляции синаптической пластичности, не следует забывать, что процессы синаптической пластичности представляют собой своего рода "диалог" между пост- и пресинаптическими механизмами и не-NMDA подтипы глутаматных рецепторов (как ионотропные, так и метаботропные) также вносят свой вклад в изменение эффективности синаптической передачи (Bliss, Collingridge, 1993; Colley, Routtenberg, 1993).

#### 1.4. Распределение NMDA-рецепторов в ЦНС

NMDA-рецепторы (а точнее, субъединицы NR1) обнаружены практически во всех отделах и структурах ЦНС млекопитающих. Наибольшая плотность этих рецепторов наблюдается в обонятельной системе, гиппокампе, фронтальной коре, базальных ядрах (прилежащее ядро, хвостатое ядро, перегородка и т. д.) (Прихожан, 1989;

Bjorklund et al, 1984; Franklin et al, 1993; Greenamyre, Porter, 1994; Benke et al., 1995). В первую очередь следует отметить присутствие NMDA-рецепторов в тех структурах, которые ответственны за память и обучение в традиционном понимании этих слов,— ассоциативные поля коры головного мозга, гиппокамп (пространственная память), миндалевидное тело (эмоциональная память), хвостатое и прилежащее ядра (сенсомоторное сопряжение) и др.

В среднем мозге, стволе и спинном мозге плотность NMDA-рецепторов довольно низка, что ни в коей мере не указывает на незначительную функцию глутаматергической системы в этих отделах мозга. Напротив, NMDA-рецепторы присутствуют в значительных количествах в тех структурах, которые могут осуществлять свои функции только при повышенном ресурсе синаптической пластичности — ядрах колленчатых тел, ядрах шва, центральном околыводопроводном веществе, задних рогах спинного мозга и др.

У человека специфическое связывание лигандов NMDA-рецепторов обнаруживается начиная с 16-й недели эмбрионального развития и далее претерпевает существенные изменения в процессе онтогенеза. Как уже отмечалось, на разных этапах развития организма наблюдаются значительные колебания экспрессии субъединиц NMDA-рецепторов. Сведения по молекулярной фармакологии NMDA-рецепторов получены в основном в течение последних 5-6 лет и потому еще не успели привести к пересмотру существующих представлений об онтогенетической регуляции экспрессии NMDA-рецепторов. Известно, что различные лиганды NMDA-рецепторов обладают порой абсолютно несоразмеримой аффинностью к определенным подтипам/субъединицам NMDA-рецепторов. Например, аффинность глутамата выше по отношению к субъединицам NR2B, C и D, в то время как конкурентные антагонисты "предпочитают" субъединицы NR2A и B (Parsons et al., 1998). Выявлено также, что глутамат и конкурентные антагонисты способны различать сплайс-изоформы субъединицы NR1, каждая из которых характеризуется собственным паттерном анатомического распределения (Parsons et al., 1998).

Ввиду того что особенности локализации NMDA-рецепторов были в основном установлены с помощью меченных тритием лигандов, таких как глутамат и конкурентные антагонисты, можно предполагать, что колебания экспрессии NMDA-рецепторов в процессе онтогенеза касаются не столько общего количества существующих NMDA-рецепторов, сколько изменений соотношения различных субъединиц и изоформ (см. например McBain, Mayer, 1994, с. 743). Тем не менее для многих структур экспрессия NMDA-рецепторов обнаружена только в течение весьма ограниченного промежутка времени на ранних этапах развития и связана исключительно с выполнением специфических функций, не характерных для зрелого организма. Примерами таких функций могут служить установление синаптических связей и формирование доминантных колонок в зрительной коре, установление синаптических связей и миграция гранулярных клеток в мозжечке (McBain, Mayer, 1994, с. 741).

## 1.5. Системы вторичных посредников

Активность NMDA-рецепторного комплекса находится под контролем не только значительного числа аллостерических модуляторов, но и целого ряда систем вторичных посредников. Основным механизмом, опосредующим активацию NMDA-рецеп-

тора, является транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  через трансмембранный канал. В формальном понимании этого термина, ионы Ca сами по себе являются вторичными посредниками и способны регулировать различные кальцийзависимые процессы внутри клетки. Далее речь пойдет об основных системах вторичных посредников, которые непосредственно или косвенно модулируют активность NMDA-рецепторного комплекса и могут быть мишенями действия лекарственных средств.

### 1.5.1. Кальций

Подобно другим двухвалентным катионам,  $\text{Ca}^{2+}$  оказывает негативное модулирующее влияние на активность NMDA-рецепторного комплекса. Высокие вне- и внутриклеточные концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  снижают проводимость NMDA-рецепторного канала (McVam, Mayer, 1994, с. 736), что может рассматриваться как парадоксальный, но весьма разумный механизм самозащиты нейрона от перевозбуждения. Угнетающее действие  $\text{Ca}^{2+}$  может быть связано с перераспределением поверхностного заряда мембраны, со специфическим блокирующим действием ("закупорка канала"), активацией тирозиновых и сериновых фосфатаз, которые дефосфорилируют С-терминальные фрагменты субъединиц NR1 и NR2, активацией кальмодулина, NO-синтазы, а также с деполимеризацией актина (см ниже).  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая инактивация NMDA-рецепторного комплекса представляет собой одну из форм десенситизации данных рецепторов.

Модулирующее действие  $\text{Ca}^{2+}$  может быть опосредовано изменениями в цитоскелете. Например, установлено, что активность NMDA-рецепторного комплекса регулируется актиноподобным белком, который деполимеризуется при повышении внутриклеточной концентрации кальция (Rosenmund, Westbrook, 1993). Предполагают, что  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая инактивация NMDA-рецепторного комплекса происходит при участии нескольких регуляторных белков — а-актинин-2, йо-тяо, нейрофиламент-Л (для субъединиц NR1; Ehlers et al., 1998; Lin et al, 1998), а также семейства постсинаптических белков PSD, связывающихся с субъединицами NR2 (Harris et al, 1997). Смысл этой регуляции в том, что NMDA-рецептор (точнее, его канал) находится в активном состоянии только тогда, когда эти регуляторные белки связываются с субъединицами, кластеризуя рецепторный комплекс в синаптической области в непосредственной близости к системам вторичных посредников. Кластеризация представляет собой еще один высокоэффективный механизм саморегуляции активности NMDA-рецепторного комплекса, так как вход  $\text{Ca}^{2+}$  через канал, ассоциированный с NMDA-рецептором, способствует инактивации рецептора благодаря активации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых фосфатаз и кальмодулина, которые препятствуют связыванию NMDA-рецепторного комплекса (субъединицы NR1) с элементами цитоскелета (Ehlers et al., 1996; Rosenmund, Westbrook, 1993).

### 1.5.2. Протеинкиназы

Увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к изменению активности большого количества  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых ферментов, включая протеазы (кальпаин), фосфатазы (кальцинейрин), фосфолипазы, а также протеинкиназы. Наибольшее количество исследований было посвящено изучению процессов фосфорилирова-

ния, при этом особое внимание ученые уделяли роли протеинкиназ. Первой протеинкиназой, которой была приписана роль в некоторых NMDA-зависимых процессах (например долговременная потенциация), стала  $\text{Ca}^{2+}$ /фосфолипидзависимая протеинкиназа (протеинкиназа С/ПКС; Bliss, Collingridge, 1993). Впоследствии некоторые другие протеинкиназы, такие как кальмодулин- и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая протеинкиназа II, выдвигались на роль носителя клеточной памяти. Интересно, что первая работа с селективным "выключением" ("knockout") определенного гена как раз и была посвящена роли кальмодулин- и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой протеинкиназы II типа (Silva et al., 1992).

В то же время давно замечено, что  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые фосфатазы и протеинкиназы модулируют NMDA-рецепторный комплекс. Так, выявлено, что NMDA-рецепторный комплекс быстро инактивируется при отсутствии АТФ (или источников энергии). Более того, активация ПКС (форболовыми эфирами) потенцирует NMDA-зависимую деполяризацию мембраны (Gerber et al., 1989). В физиологических условиях подобная регуляция наблюдается, например, при введении агонистов ц-опиатных рецепторов (Chen, Huang, 1991; см. гл. 3.3.1). Предполагается, что активация ПКС снижает аффинность  $\text{Mg}^{2+}$ , ограничивающих транспорт через ионный канал NMDA-рецепторного комплекса (Chen, Huang, 1992).

Фосфорилирование тирозиновых оснований в С-терминальном окончании субъединицы NR2 повышает (посредством снижения аффинности  $\text{Zn}^{2+}$ ; Zheng et al., 1998), а дефосфорилирование (тирозиновыми фосфатазами; Hall, Soderling, 1997) снижает ионный ток через NMDA-рецепторный канал. При отсутствии синаптической активности NMDA-рецепторы фосфорилируются протеинкиназой А (ПКА), которая повышает активность NMDA-рецепторов, находящихся в состоянии покоя (Tmgleyetal., 1997).

Причины столь подробного внимания к механизмам регуляции активности NMDA-рецепторного комплекса объясняются в гл. 3.3.1, 4.5 и 5.5.

### 1.5.3. Арахидоновая кислота

Высвобождение арахидоновой кислоты в нейронах происходит при участии фосфолипазы  $A_2$ , активируемой при увеличении концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , поступающего через NMDA-рецепторный канал (Miller et al., 1992). Арахидоновая кислота усиливает ионный ток через NMDA-рецепторный канал (предполагают специфическое место связывания для ненасыщенных жирных кислот), но в то же время делает эффекты стимуляции NMDA-рецептора более преходящими вследствие возможного влияния на кинетику десенситизации рецептора. Арахидоновая кислота — один из примеров положительной обратной связи, без которой невозможно формирование длительных изменений (например долговременная потенциация).

### 1.5.4. Оксид азота (NO)

Одним из последствий активации NMDA-рецепторов является высвобождение оксида азота при ферментативной реакции, катализируемой NO-синтетазой. NO-синтаза — один из наиболее сложно организованных ферментов, существующих в ви-

де нескольких изоформ (Garthwaite, Boulton, 1995). Конститутивные (т. е. экспрессия которых не нуждается во внешней индукции) изоформы регулируют синтез NO в нейронах. Данный процесс запускается при активации NMDA-рецепторов и повышении внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Ионы  $Ca^{2+}$  вступают в связь с кальмодулином и уже в виде комплекса  $Ca^{2+}$ /кальмодулин связывают и активируют NO-синтетазу. NO-синтетаза в активированном состоянии превращает L-аргинин (субстрат) в NO и L-цитруллин. В свою очередь NO связывается со специфическим рецептором, представляющим собой комплексированный ион железа в молекуле гуанилатциклазы, стимулирует образование цГМФ (Murad, 1994) и тем самым регулирует активность цГМФ-зависимых протеинкиназ, фосфодиэстераз и ионных каналов, управляемых цГМФ (Garthwaite, Boulton, 1995).

Стимуляция NO-синтетазы, а также введение веществ, являющихся донорами NO, дает эффекты, во многом напоминающие эффекты стимуляции NMDA-рецепторного комплекса (например облегчение выработки долговременной потенциации в гиппокампе) (Bliss, Collingridge, 1993).

В то же время NO оказывает ингибирующее модулирующее воздействие на NMDA-рецепторный комплекс (Garthwaite, Boulton, 1995), что представляет собой еще один путь регуляции этих рецепторов по типу отрицательной обратной связи, наблюдаемый в физиологических условиях.

## 1.6. Эндогенные лиганды

В физиологических условиях активность NMDA-рецепторного комплекса регулируется большим количеством эндогенных агонистов, антагонистов и модуляторов. К их числу, в первую очередь, относятся вышеупомянутые глутамат (и аспарат), глицин (и D-серин), полиамины, гистамин, различные нейропептиды и нейростероиды,  $Ca^{i+}$ ,  $Zn^{i+}$ ,  $H^{+}$ . Как и для большинства нейромедиаторов, для глутамата и других эндогенных агонистов и модуляторов глутаматных рецепторов существуют специфические механизмы пресинаптического накопления и высвобождения, обратного захвата и деградации (см., например, для глутамата — Clements, 1996; для глицина — Danysz, Parsons, 1998; для кинуренинов — Stone, 1993). Эти процессы также являются весьма перспективными объектами исследования и потенциальными мишенями действия лекарственных средств.

Кроме того, существует еще несколько модуляторных систем, которые позволяют поддерживать физиологическое равновесие активирующих и ингибирующих влияний на NMDA-рецепторный комплекс. Одной из наиболее хорошо изученных является система кинуренинов.

Биологическая активность кинуренинов была доказана в 1970-х гг. в работах И. П. Лапина с коллегами (Lapin, 1980). Кинурениновый путь метаболизма триптофана считался своего рода биохимическим курьезом до тех пор, пока не было обнаружено, что конечные продукты этого пути являются либо селективными агонистами (хинолиновая кислота) NMDA-рецепторов, либо антагонистами стрихнин-нечувствительного глицинового рецептора (кинуреновая кислота в малых дозах). Кинуреновая кислота образуется из кинуренина (фермент — кинуренинаминотрансфераза); хинолиновая кислота также образуется из кинуренина (начальный фермент пути — кинуренин-3-гидроксилаза). Это означает, что метаболизм кинуренина может опре-

делять баланс возбуждающих и тормозных влияний и, следовательно, быть мишенью фармакотерапии.

Концентрация кинуренинов во внеклеточном пространстве очень сильно зависит от многих факторов (например от наличия прекурсоров) и может значительно меняться в условиях патологии; например, может нарушаться баланс хинолиновой и кинуреновой кислот, при этом преобладающие влияния хинолиновой кислоты (и других кинуренинов с агонистической активностью) могут выражаться в нейродегенеративных изменениях, а также вносить свой вклад в генез судорожных расстройств (Stone, 1993).

## 1.7. Возможные причины патологической активности NMDA-рецепторного комплекса

Повышенная активность NMDA-рецепторного комплекса может быть следствием либо избыточной стимуляции NMDA-рецепторов, либо устойчивых изменений на рецепторном или пострецепторном уровне.

К избыточной стимуляции NMDA-рецепторов могут приводить: а) повышение пресинаптического высвобождения эндогенных агонистов (глутамата, аспартата); б) нарушение обратного захвата и/или деградации медиатора; в) введение экзогенных агонистов (например некоторых алиментарных ядов — домоевой кислоты, (3-N-оксалил-диаминопропионовой кислоты,  $\beta$ -метил-амино-1-аланина, содержащихся в семенах некоторых растений, а также в морских моллюсках и вызывающих специфические нейродегенеративные расстройства; Plaitakis, Constantakakis, 1993); г) нарушение баланса эндогенных агонистов и антагонистов (например кинуренинов, см. гл. 1.6).

Изменения на рецепторном или пострецепторном уровне включают: а) повышение аффинности и/или внутренней активности агонистов и коагонистов; б) снижение аффинности эндогенных антагонистов. Повышение аффинности и/или внутренней активности агонистов и коагонистов происходит при:

- 1) ослаблении механизмов отрицательной обратной связи (например  $H^+$  и рН-чувствительность, см. гл. 1.3.1) и усилении механизмов положительной обратной связи (например изменения в каскаде арахидоновой кислоты, см. гл. 1.5.3);
- 2) повышении концентрации эндогенных (и введении экзогенных) положительных модуляторов и снижении концентрации отрицательных модуляторов NMDA-рецепторного комплекса;
- 3) длительном введении антагонистов (явление "up-регуляции", которое выявлено для большинства рецепторных систем, например для  $\mu$ -опиатных рецепторов; см. также табл. 1.4).

Следует отдельно заметить, что важным источником регуляции кажущейся активности агонистов и коагонистов является десенситизация рецепторов (McBain, Mayer, 1994, с. 730). В настоящее время различают три формы десенситизации NMDA-рецепторов: а)  $Ca^{2+}$ - и глициннезависимая десенситизация, которая запускается связыванием агониста с глутаматным участком; б) десенситизация, опосредованная повышением внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ ; в) глицинзависимая десенситизация.

Глицинзависимая десенситизация является одним из наиболее важных механизмов регуляции активности NMDA-рецепторного комплекса, так как глицин постоян-

но присутствует во внеклеточном пространстве (в отличие от глутамата, который высвобождается только при возбуждении глутаматергических проекций). С одной стороны, глицин повышает сродство глутамата к NMDA-рецепторам, а глутамат запускает процесс десенситизации, который сопровождается снижением аффинности глицинового участка (Parsons et al., 1993a). С другой стороны, глицин ограничивает десенситизацию и тем самым усиливает эффекты стимуляции NMDA-рецепторов (Chen et al., 1997).

Не вызывает сомнения то, что фармакологическая коррекция активности NMDA-рецепторного комплекса может быть направлена на любое из перечисленных звеньев. Однако, несмотря на огромное число работ в области фармакологии NMDA-рецепторного комплекса, возможен качественный анализ только тех данных, которые получены с помощью специфических лигандов связывающих участков NMDA-рецепторного комплекса. Во-первых, существует большое количество веществ, избирательно взаимодействующих с глутаматным, глициновым, канальным и полиаминовым участками. Во-вторых, многие из этих веществ проявляют биологическую активность при системном введении, что позволяет проводить анализ активности NMDA-рецепторного комплекса *in vivo* и, следовательно, облегчает понимание клинической значимости результатов. Характерным примером могут служить вещества, тормозящие пресинаптическое высвобождение глутамата (ламотриджин, рилузол, фосфенитоин), обладающие терапевтически значимой активностью, но механизм действия которых не ограничивается глутаматергической системой и, возможно, основывается также на блокаде потенциалчувствительных  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -каналов (например Narahashi et al., 1997; Palmer, Hutchison, 1997).

Поэтому в последующих главах основное внимание будет уделено именно веществам с выраженной системной активностью, избирательно влияющим на отдельные компоненты NMDA-рецепторного комплекса. Речь пойдет прежде всего о веществах, оказывающих тормозные влияния, так как перспективы использования веществ, позитивно модулирующих NMDA-рецепторный комплекс, весьма сомнительны из-за выраженной нейротоксичности и способности вызывать судороги. Концепция применения положительных модуляторов для улучшения когнитивных функций (например так называемые AMPAкины) не вызывает прежнего оптимизма (Brorson et al., 1995; Lynch, 1998), хотя роль глутамата в механизмах памяти и обучения не оставляет сомнений.

## 1.8. Классификация антагонистов NMDA-рецепторов

Существует несколько классификаций антагонистов NMDA-рецепторов. Наиболее оправданной представляется классификация, в основе которой лежит связывание с различными участками NMDA-рецепторного комплекса. Кроме того, возможно разделение антагонистов NMDA-рецепторов по степени избирательности их взаимодействия с определенным участком NMDA-рецепторного комплекса, а также по наличию внутренней активности. Вполне очевидно, что в будущем в основе классификации антагонистов NMDA-рецепторов будет лежать избирательность взаимодействия с NMDA-рецепторами с определенной субъединичной композицией (например NMDA-рецепторы, состоящие из сплайс-варианта NR1A и субъединицы NR2B).

### 1.8.1. Конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов

Как следует из самого названия, конкурентные антагонисты взаимодействуют с тем же участком NMDA-рецепторного комплекса, что и глутамат. Введение конкурентных антагонистов приводит к вытеснению агонистов из глутаматного участка связывания на NMDA-рецепторном комплексе и тем самым к ослаблению эффектов агонистов.

Первым из конкурентных антагонистов, в конце 1970-х гг. была обнаружена о-а-аминоадипиновая кислота (Evans et al., 1979). На основании этой молекулы было синтезировано большое количество селективных антагонистов, содержащих ы-фосфоновую группу, но обладающих ограниченной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (например п-2-амино-5-фосфонопентановая кислота; D-AP5; Evans et al., 1982). В дальнейшем появились циклические аналоги с бензольными (например NPC-17742 / GPI-3000; Ferkany et al., 1993; Davis et al., 1997), пиперидиновыми (например CGS-19755; Schmutz et al., 1997) и пиперазиновыми (например CPP, D-CPPene; Herrling et al., 1997) кольцами, которые характеризуются высокой активностью при системном введении (рис. 1.3).

Как и молекулы многих агонистов (глутамат, аспартат, NMDA), молекулы большинства конкурентных антагонистов содержат две карбоксильные группы и одну аминогруппу. Наличие двух отрицательных и одного положительного зарядов в молекулах агонистов и антагонистов рассматривают как одно из необходимых условий связывания с глутаматным участком NMDA-рецепторного комплекса. Это послужило основанием для развития так называемой "трехточечной" модели NMDA-рецептора (Watkins, 1991 и др.).

Большинство известных конкурентных антагонистов связывается со всеми подтипами NMDA-рецепторов независимо от субъединичной конфигурации. Однако в целом имеющиеся данные указывают на то, что конкурентные антагонисты обладают наибольшей аффинностью к рецепторам, имеющим в своем составе субъединицы NMDAR2A и/или 2B. Например, о-CPPene наиболее избирателен по отношению к NMDAR2A-рецептору (Herrling et al., 1997). CGS-19755, CGP-39653, CGP-43487 имеют большее сродство к NMDAR2A- и NMDAR2B-рецепторам, нежели к рецепто-

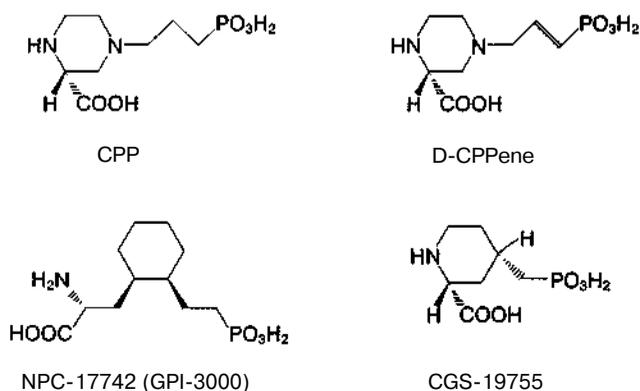


Рис. 1.3. Химическая структура некоторых конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов

рам с субъединицами NMDAR2C и 2D (Laurie, Seeburg, 1994; Hess et al, 1996). Можно предсказать, что в ближайшее время появятся конкурентные антагонисты с большей селективностью к рецепторам с субъединицами NMDAR2C (такие как, например, LY-233536; Buller, Monaghan, 1997) и 2D.

В табл. 1.5 представлены данные о конкурентных антагонистах NMDA-рецепторов, которые проходили клинические испытания или которых готовят к ним.

### 1.8.2. Блокаторы канала, ассоциированного с NMDA-рецептором

Начало исследования фармакологических свойств антагонистов NMDA-рецепторов во многом связано с этим классом неконкурентных антагонистов. Первый детально исследованный канальный блокатор — фенциклидин — используется в экспериментах уже более 30 лет, хотя селективные канальные блокаторы появились лишь в 1980-х гг. (Gorelick, Balster, 1995; Balster, Willetts, 1996). Фенциклидин, кетамин, а также ряд других арилциклоалкиламинов (рис. 1.4; многие из них относятся к так называемым "designer drugs") связываются не только с NMDA-рецепторами, но и с фенциклидиновым/о-опиатным рецептором. С последним взаимодействуют 1,3-замещенные диоксоланы (этоксадрол, дексоксадрол), а также некоторые бензоморфаны. При внимательном исследовании паттернов радиолигандного связывания таких о-опиатных агонистов, как N-аллилнорметазоцин, подтверждено независимое существование о-опиатных рецепторов и участков связывания внутри NMDA-рецепторного канала и установлено, что психотомиметические свойства фенциклидина и подобных ему веществ не опосредуются о-опиатными рецепторами (Johnson,

**Таблица 1.5.** Конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов

Название вещества	Предполагаемое применение	Компания-разработчик	Этап исследования
Селфотел (CGS-19755)	Инсульт, травма <sup>1</sup>	Novartis	III — прекращено
D-CPPene(SDZEEA494)	Травма <sup>1</sup>	Novartis	II
MDL-100453	Эпилепсия, инсульт, нейропатии	Hoechst Marion Roussel	I
AY-12316	Нейропротекция, нейропатии	Wyeth-Ayerst	П
CGP-40116	Инсульт, травма <sup>1</sup>	Novartis	П — прекращено
CGP-37849	Эпилепсия	Novartis	П
LY-235959	Нейропротекция	Eli Lilly	П
N7	Нейропатии	Pfizer	П
NPC-17742/GPI-3000	Инсульт	Guilford + Scios	П
WAY-126090	?	Wyeth-Ayerst	п
SYM-2351*	Инсульт	Symphony	п

I-III — фазы клинических испытаний; П — доклинические исследования; ? — нет данных.

<sup>1</sup> Травма головного мозга.

\* Частичный агонист.

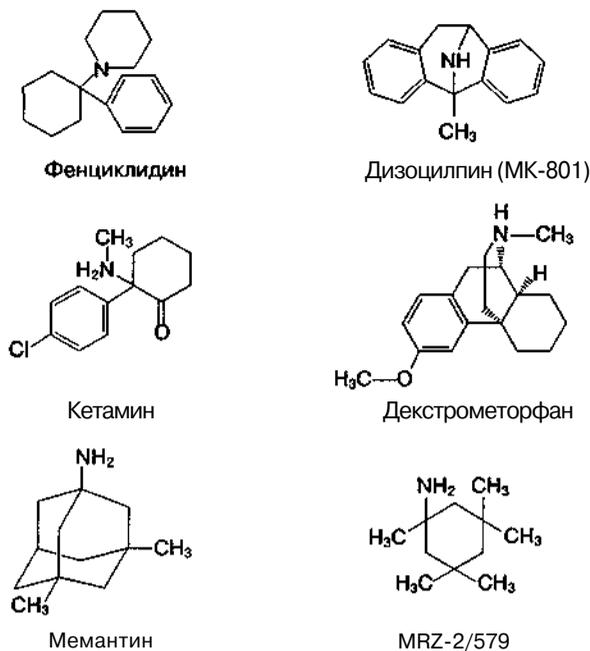


Рис. 1.4. Химическая структура некоторых блокаторов канала NMDA-рецепторного комплекса

Jones, 1990; Gorelick, Balster, 1995). История развития и исследования первого селективного канального блокатора МК-801 ярко иллюстрирует это положение.

Вещество МК-801 (в последние годы более часто используется название "дизоцилпин"), синтезированное и разработанное фирмой Merck Sharp & Dohme (Великобритания), вначале предназначалось для клинического применения при судорожных расстройствах, ишемиях и травмах головного мозга (Wong et al., 1986; Johnson, Jones, 1990). Однако предварительные клинические испытания были обескураживающими, так как это вещество вызывало нежелательные психотропные эффекты даже в дозах, умеренно эффективных с терапевтической точки зрения (Kemp et al., 1987; Leppik et al., 1988).

Концепция использования канальных блокаторов основывается на их способности связываться с участком внутри канала только в условиях активации NMDA-рецептора, т. е. когда канал открыт ("use-dependency"; см. гл. 1.2.3). Такой своеобразный механизм действия канальных блокаторов дал основания для предположения, что канальные блокаторы будут особенно эффективны в условиях патологической активации NMDA-рецепторного комплекса (Kemp et al., 1987; Rogawski, 1993). Однако наличие значительного психотропного потенциала у высокоаффинных канальных блокаторов (фенциклидина, дизоцилпина) препятствует их дальнейшему продвижению в клинику. Тем не менее, эти вещества остаются исключительно полезными как инструменты исследования (Gorelick, Balster, 1995; Balster, Willetts, 1996).

Интерес к канальным блокаторам в значительной мере возродился после выявления и детального изучения психофармакологического профиля низкоаффинных блокаторов канала, ассоциированного с NMDA-рецептором (табл. 1.6). Эта группа

**Таблица 1.6.** Блокаторы NMDA-рецепторного канала

Название вещества	Предполагаемое применение	Компания-разработчик	Этап исследования
Амантадин	Болезнь Паркинсона, Бессонница	Merz + Co.	И И
Будипин	Болезнь Паркинсона, головная боль	Byk Gulden	И II
Мемантин	Деменции Хроническая боль Глаукома	Merz + Co. Allergan	И II II
ЦересТаТ(CNS-1102, аптиганел)	Инсульт, травма <sup>1</sup> Глаукома	Cambridge Neuroscience Allergan	III П
Декстрометорфан (в комбинации с морфином)	Онкологические болевые синдромы	Algos	III
Ремацемид (FPL-12924)	Эпилепсия, инсульт Болезнь Паркинсона Б-нь Гентингтона Б-нь Альцгеймера	Astra Charnwood Astra Merck Astra Charnwood Astra Arcus	II-III II II II
ARR-15896AR	Инсульт Эпилепсия	Astra Arcus	II П
HU-211(дексабинол) ADC1	Инсульт, травма <sup>12</sup> Эпилепсия, инсульт	Pharmos NIH <sup>3</sup> , Neurogen + Wyeth-Ayerst	II I
NPS-1506 CNS-5161	Нейропротекция, боль Хроническая боль, мигрень	NPS Cambridge Neuroscience	II I
VIII-277CL	Инсульт	Boehringer Ingelheim	П — прекращено
Декстрометорфан	Мигрень	Algos Interneuron	П
Декстрометорфан	Инсульт	Hoffman LaRoche	II
Декстрометорфан (в комбинации с метадоном)	Опиатная зависимость	Algos	П
ES-242S	Нейропротекция	Kyowa Hakko Kogyo Co.	П
FR-115427	Инсульт, травма <sup>1</sup>	Fujisawa	П — прекращено
Ro-24-6173	Инсульт	Roche	П
WAY-126251	Нейропротекция	Wyeth-Ayerst	П
WIN-63480-2	Инсульт, эпилепсия Б-нь Гентингтона Б-нь Альцгеймера	Sterling Winthrop	П

I-III — фазы клинических испытаний; П — доклинические исследования; И — используется в клинической практике.

<sup>1</sup>Травма головного мозга. <sup>2</sup>Травма спинного мозга <sup>3</sup>Национальные институты здоровья США

включает в себя несколько производных адамантана (амантадин, мемантин), а также много других веществ разных химических групп. Кетамин также относится к низко-аффинным канальным блокаторам. Так как психотомиметические свойства кетамин хорошо известны, клиническая безопасность канальных блокаторов, очевидно, определяется не только аффинностью, но и кинетикой взаимодействия вещества с местом связывания.

Данные сравнительной фармакологии различных канальных блокаторов позволили предположить, что скорость диссоциации комплекса "лиганд-рецептор" является одним из основных факторов, определяющих психотомиметическую активность канальных блокаторов (Parsons et al., 1995, 1999). Действительно, вещества с очень быстрой обратной кинетикой и сильно выраженной зависимостью эффектов от мембранного потенциала (например мемантин, амантадин) относительно безопасны и уже многие годы применяются в клинике для лечения болезни Паркинсона и сенильной деменции (Danysz et al, 1997). Эти данные позволили пересмотреть концепцию применения канальных блокаторов.

Гипотеза о повышенной эффективности канальных блокаторов в условиях патологии основывалась на убеждении, что в подобных условиях NMDA-рецепторы активируются большими концентрациями глутамата, чем в физиологических условиях (см. выше). Такие соображения, видимо, не соответствуют действительности.

В физиологических условиях NMDA-рецепторы активируются миллимолярными концентрациями глутамата, которые сохраняются в течение лишь нескольких миллисекунд (Clements et al., 1992; Clements, 1996). В то же время даже в условиях острой ишемии нервной ткани NMDA-рецепторы активируются низкими микромолярными концентрациями глутамата, но в течение значительно более длительных периодов времени (Benveniste et al., 1984; Andine et al., 1991; Hashimoto et al., 1994) Если бы аффинность к канальному участку была единственным параметром, определяющим фармакологическую активность канальных блокаторов, то эффекты этих веществ были бы более выражены в физиологических условиях, нежели в условиях патологии.

Подобно  $Mg^{2+}$  (Nowak et al., 1984), терапевтически безопасные канальные блокаторы (как низко-, так и высокоаффинные) способны покидать место связывания в условиях сильной деполяризации (быстрая обратная кинетика, потенциалзависимость; Parsons et al, 1993, 1995, 1999). На основании этого было выдвинуто предположение, что такие вещества наиболее эффективны в условиях длительной стимуляции NMDA-рецепторов невысокими концентрациями глутамата, что, по всей видимости, является одним из ключевых механизмов патогенеза многих нейродегенеративных расстройств (Rogawski, 1993; Parsons et al., 1995, 1999).

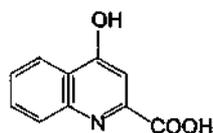
### 1.8.3. Антагонисты стрихниннечувствительного глицинового рецептора

Еще несколько лет назад перспективы применения антагонистов глициновых рецепторов были весьма неопределенными из-за трудностей, связанных с плохим проникновением через гематоэнцефалический барьер. Однако на настоящий момент уже известно несколько глициновых антагонистов, которые имеют улучшенный фармакокинетический профиль, и предварительные данные подтвердили их хороший терапевтический индекс при системном введении (Danysz, Parsons, 1998).

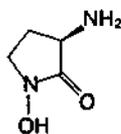
Глициновые антагонисты — гетерогенная по химическому строению группа веществ (рис. 1.5; производные кинуреновой кислоты, хинолоны, хиноксалин-2,3-дионы, бензазегшн-2,5-дионы, трициклические соединения).

С точки зрения взаимодействия с подтипами NMDA-рецепторов глициновые антагонисты также не являются однородным классом, так как отдельные представители могут предпочтительно связываться с рецепторами, содержащими ту или иную субъединицу NMDAR2 (Woodward et al, 1995; Priestley et al, 1996 и др.). Особый интерес вызывает тот факт, что большинство известных глициновых антагонистов имеет низкое сродство к NMDAR2D-рецептору, в то время как агонисты лучше всего связываются именно с этим подтипом. Избирательность взаимодействия с подтипами NMDA-рецепторов может в значительной мере определить клиническую эффективность вещества. Например, GV-150256, разрабатываемое фирмой Glaxo Wellcome для применения при инсультах, обладает исключительно благоприятным спектром психотропной активности и не вызывает побочных эффектов, что связывают с селективным воздействием на конкретные (еще не установлены) подтипы NMDA-рецепторов (Parsons et al., 1998, с. 551).

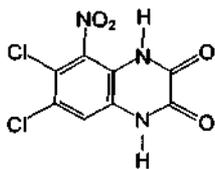
Уже отмечалось (см. гл. 1.6), что кинуреновая кислота является эндогенным антагонистом стрихниннечувствительного глицинового рецептора. Этот факт лежал в основе многих направлений поиска экспериментального фармакологического воздействия на глициновый участок NMDA-рецепторного комплекса (см., например, табл. 1.7). Во-первых, направленный синтез и исследования связи структура-активность в ряду аналогов кинуреновой кислоты позволили выявить несколько селективных глициновых антагонистов (например 7-хлоркинуреновая кислота). Во-вторых, по-прежнему привлекательной представляется возможность модуляции баланса эндогенных агонистов и антагонистов за счет повышения концентрации кинуреновой кислоты или ее аналогов. Это может быть достигнуто двумя способами: введением пролекарств или посредством вмешательства в метаболизм кинуренинов. Пролекарства представляют собой эфиры или амиды производных кинуреновой кислоты, ко-



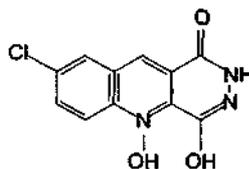
Кинуреновая кислота



HA-966



ACEA-1021



MRZ-2/576

Рис. 1.5. Химическая структура некоторых глициновых антагонистов NMDA-рецепторов

**Таблица 1.7.** Антагонисты глицинового участка NMDA-рецепторного комплекса

Название вещества	Предполагаемое применение	Компания-разработчик	Этап исследования
ACEA-1021 (ликостинел)	Инсульт Травма' Боль	CoCensys	III I II
D-Циклосерин <sup>2</sup>	Деменции	Searle	II -- П
GV-150526	Инсульт	Glaxo Wellcome	III
ACPC <sup>2</sup>	Инсульт, депрессия	Symphony	I
ZD-9379	Инсульт, боль	Zeneca	II
4-Кинуренин <sup>3</sup>	Б-нь Гентингтона	Университет штата Мериленд	П
7-Хлортиокинуреновая кислота	Нейропротекция	Fidia	П
Фелбамат <sup>4</sup>	Эпилепсия	Carter-Wallace	II -- прекращено
GV-196771A	Хроническая боль	Glaxo Wellcome	I
L-701252	Эпилепсия	Merck	II -- прекращено
L-701324	Нейропротекция, боль, нейролепсия	Merck	II -- прекращено
M-244249	Инсульт	Zeneca	II -- прекращено
M-241247	Инсульт	Zeneca	II -- прекращено
MDL-29951	Нейропротекция	Hoechst Marion Rousssel	П
MDL-100748	Эпилепсия	Hoechst Marion Rousssel	П
SM-18400	Инсульт, эпилепсия	Sumimoto	П
FCE-2883A (PNU-156561A) <sup>5</sup>	Нейропротекция	Pharmacia & Upjohn	П
Индол-3-пируват <sup>6</sup>	Анксиолитик?	Polifarma	П

I-III — фазы клинических испытаний; П — доклинические исследования; II — используется в клинической практике

<sup>1</sup> Травма головного мозга. <sup>2</sup> Частичный агонист. <sup>3</sup> Пролекарство.

<sup>4</sup> Последние данные указывают на другой механизм действия — блокаду канала, ассоциированного с NMDA-рецептором (Subramamam et al., 1995).

<sup>5</sup> Ингибитор кинуренингидроксилазы.

<sup>6</sup> Кето-аналог триптофана (смещение баланса кинуренат-хинолинат в сторону кинуреновой кислоты).

торые характеризуются значительно улучшенной липофильностью, или вещества, продуктом метаболизма которых являются высокоаффинные антагонисты глициновых рецепторов (например 4-хлоркинуренин<sup>7</sup>-хлоркинуреновая кислота).

В то же время повышение концентрации эндогенной кинуреновой кислоты может быть вызвано введением ингибиторов синтеза хинолиновой кислоты (фермент —

кинуруенин-3-гидроксилаза). Эти ингибиторы снижают концентрацию эндогенного агониста хинолиновой кислоты, повышая при этом концентрацию кинуруеновой кислоты за счет облегчения альтернативных путей метаболизма (кинуруенинамино-трансферазный путь; см. гл. 1.6).

Другим перспективным направлением, связанным с модуляцией стрихнин-нечувствительного глицинового рецептора, является разработка частичных агонистов этих рецепторов. Концепция "частичного агонизма" была разработана более 40 лет назад (см. обзор Jasper, 1992), и возможности применения частичных агонистов основываются на бимодальном действии этих веществ. С одной стороны, частичные агонисты повышают стимуляцию рецепторов в тех регионах мозга, где концентрации эндогенных агонистов снижены. С другой стороны, частичные агонисты защищают рецепторы от избыточной стимуляции в областях с повышенной концентрацией эндогенных агонистов, но при этом сохраняют возможность осуществления физиологических функций. Интересно, что первым обнаруженным относительно селективным антагонистом глициновых рецепторов было вещество HA-966, которое впоследствии оказалось частичным агонистом.

Основным преимуществом полных антагонистов перед агонистами-антагонистами является то, что полные антагонисты в большей степени способны "восстанавливать" глицинзависимую форму десенситизации NMDA-рецепторов, запускаемую глутаматом и тормозимую глицином. Например, в условиях ишемии нервной ткани повышается внеклеточная концентрация не только глутамата, но и глицина. Повышение концентрации глицина не столь выражено, как для глутамата, но зато сохраняется в течение значительно большего периода времени (Globus et al., 1991).

Физиологический смысл десенситизации состоит в том, чтобы предотвратить нейротоксические эффекты длительной стимуляции NMDA-рецепторов (вследствие высвобождения глутамата), но при этом не нарушать процессы, запускаемые краткосрочной преходящей стимуляцией. Учитывая тот факт, что глицинзависимая десенситизация — более медленный процесс (300-500 мс), чем синаптическая активация NMDA-рецепторов (100-200 мс; Clements et al., 1992), можно предположить, что глициновые антагонисты будут избирательно угнетать эффекты длительной стимуляции NMDA-рецепторов (например при ишемии) и оказывать меньшее влияние на возбуждающие постсинаптические потенциалы.

Возможно, что благодаря влиянию на глицинзависимую десенситизацию глициновые антагонисты могут различать отдельные формы синаптической пластичности — более быстрые (память и обучение в классическом понимании) и более медленные (например лекарственная толерантность и зависимость, хронические болевые синдромы).

#### 1.8.4. Антагонисты полиаминового рецептора

Ифенпродил был разработан как ссгадренблокатор и вначале предназначался для применения с целью улучшения мозгового кровообращения (Carter et al., 1997). Ифенпродил подвергается быстрой деградации в печени, и поэтому была синтезирована серия его аналогов с целью ограничения метаболизма в печени. Одно из этих веществ — элипродил (SL-82.0715) — оказалось селективным антагонистом полиаминовых рецепторов и само послужило прототипом для разработки серии антагонистов NMDA-рецепторов (рис. 1.6).

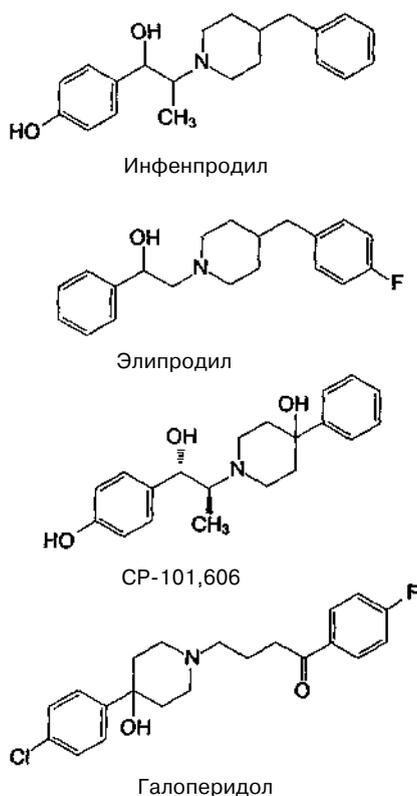


Рис. 1.6. Химическая структура некоторых полиаминовых антагонистов NMDA-рецепторов

Полиаминовые антагонисты — это пока еще относительно малочисленная группа модуляторов NMDA-рецепторного комплекса (табл. 1.8), хотя они и обладают целым рядом весьма интересных свойств, определяющих пристальное внимание исследователей. Во-первых, в отличие от других классов антагонистов NMDA-рецепторов, описанных ранее, механизм модулирующего воздействия полиаминовых антагонистов лучше всего описывается термином "модуляция", а не "антагонизм" или "блокада". Из-за широкой распространенности NMDA-рецепторов в ЦНС и их участия в регуляции большинства физиологических функций наибольшие перспективы для клинического применения имеют вещества, оказывающие умеренное (ограниченное) воздействие на активность NMDA-рецепторного комплекса (как например частичные агонисты глициновых рецепторов, см. гл. 1.8.3.). Полиаминовые антагонисты не вытесняют агонисты или коагонисты из мест связывания и не блокируют напрямую сам ионофор, т. е. канал, ассоциированный с NMDA-рецепторным комплексом, однако способны блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы L- и N-типов (Carter et al., 1997).

Во-вторых, полиаминовые антагонисты избирательно связываются с NMDAR2B-рецепторами (Avenet et al., 1997). NMDAR2B-субъединица наиболее широко представлена в переднем мозге и, в частности, в структурах лимбической системы, а так-

**Таблица 1.8.** Антагонисты полиаминового участка NMDA-рецепторного комплекса и ЫМОАП2В-селективные антагонисты

Название вещества	Предполагаемое применение	Компания-разработчик	Этап исследования
Элипродил	Инсульт Травма <sup>1</sup>	Synthelabo	III — прекращено III
Ифенпродил (Валидекс)	Периферическое кровообращение	Synthelabo	И
CP-101,606	Инсульт, травма <sup>1</sup>	Pfizer	II
EMD-95885	?	Merck	П
Ro-25-6981	Инсульт	Roche	П

I-III — фазы клинических испытаний; П — доклинические исследования; И — используется в клинической практике.

<sup>1</sup> Травма головного мозга.

же в гиппокампе (Ishii et al., 1993). Поэтому фармакологический анализ эффектов полиаминовых антагонистов может представлять едва ли не самый значительный интерес для психофармакологии.

Помимо ифенпродила и элипродила известны еще несколько селективных NMDAR2B-аНТароННСТОВ, и некоторые из них являются структурными аналогами элипродила (например CP-101,606). NMDAR2B-аНТароННСТЫi связываются с участком, отличным от полиаминового, но способны аллостерически модулировать связывание с полиаминовым и глициновым участками (Carter et al., 1997).

В-третьих, недавно было обнаружено, что ифенпродил и его аналоги ингибируют NMDA-рецепторный комплекс, делая его более чувствительным к угнетающему действию протонов. Более того, низкие значения рН при ишемии увеличивают активность ифенпродила и его аналогов. Существует мнение, что клинически эффективный и безопасный антагонист NMDA-рецепторов не должен блокировать рецепторы в нормальной (здоровой) ткани. Поэтому всерьез рассматривают перспективы создания аналогов ифенпродила, которые будут проявлять незначительную активность при физиологических значениях рН, но у которых активность будет значительно возрастать при закислении среды.

В-четвертых, один из наиболее важных "молекулярных" эффектов полиаминовых антагонистов — уменьшение аффинности глицинового участка к агонистам (табл. 1.4). С функциональной точки зрения этот эффект описывают как сдвиг кривой "доза (концентрация)-эффект" для глицина вправо до тех пор, пока не будет достигнут максимум, соответствующий конкретной дозе/концентрации полиаминового антагониста. В то же время очевидно, что колебания в аффинности глицинового участка к агонистам не имеют функционального значения, если концентрация агониста (глицина) насыщающая. Поэтому полиаминовые антагонисты не будут угнетать активность NMDA-рецепторного комплекса, если глицин присутствует в насыщающих концентрациях (Carter et al., 1997). Есть убедительные свидетельства того, что концентрация глицина претерпевает значительные изменения в процессе онтогенеза и неодинакова в разных областях ЦНС (например насыщающие концентрации

в спинном мозге на ранних этапах развития), и можно утверждать, что в физиологических условиях глицин не всегда присутствует в насыщающих концентрациях (Danysz, Parsons, 1998).

Последняя отличительная особенность полиаминовых антагонистов — функциональный частичный агонизм. Помимо аллостерических взаимодействий с глициновым рецептором, полиаминовые антагонисты модулируют глутаматный распознающий участок и влияют на кинетику каналаобразующих белков. Предполагают, что ифенпродил и элипродил потенцируют активность NMDA-рецепторного комплекса при низких концентрациях глутамата путем увеличения аффинности глутаматного участка, а при высоких концентрациях глутамата снижают активность NMDA-рецепторного комплекса за счет снижения вероятности открытого состояния канала (KewetaL, 1996).

Полиаминовые антагонисты характеризуются исключительно медленной кинетикой связывания с рецептором и диссоциируют от NMDA-рецептора при отсутствии глутамата, который в обычных условиях повышает их сродство (см. табл. 1.4). Теоретически, это могло бы означать, что полиаминовые антагонисты не нарушают нормальные физиологические функции глутаматергической передачи, так как они связываются слишком медленно, несмотря на высокие концентрации глутамата, сопровождающие относительно быструю передачу физиологического сигнала. И наоборот, во время длительной патологической стимуляции (ишемия или судорожная активность) ингибирующее действие полиаминовых антагонистов успевает развиваться.

И наконец, учитывая тот факт, что NMDA-рецепторы большинства нейронов в переднем мозге содержат в своем составе субъединицы NR2A и NR2B в одинаковой пропорции (1 : 1), неудивительно, что NR2B-селективные антагонисты (как например полиаминовые антагонисты ифенпродил и элипродил) ингибируют активность этих нейронов не более чем на 40-50 %.

Способность полиаминовых антагонистов действовать как функциональные частичные агонисты в значительной мере объясняет исключительно благоприятный спектр их действия.

\* \* \*

Интерес к ионотропным глутаматным рецепторам не ограничивается вышеописанными веществами. Способностью угнетать активность NMDA-рецепторного комплекса обладают многие общие анестетики (например закись азота), а также этанол (Lovinger, 1997; Faingold et al., 1998; Jevtovic-Todorovic et al., 1998a; Yamakura, Shimoji, 1999). Модуляция He-NMDA-рецепторов также привлекает большое внимание, и в табл. 1.9 представлена информация о потенциально интересных антагонистах и модуляторах He-NMDA-рецепторов. Активность как NMDA-, так и He-NMDA-рецепторов может регулироваться веществами, влияющими на метаболизм и транспорт глутамата (и аспартата). Известные к настоящему времени вещества (табл. 1.10) влияют либо на пресинаптическое высвобождение глутамата, либо на ключевые ферменты биосинтеза глутамата.

**Таблица 1.9.** Антагонисты и позитивные модуляторы AMPA-рецепторов

Название вещества	Предполагаемое применение	Компания-разработчик	Этап исследования
ZK-200775	Травма <sup>1</sup>	Schering	II-III
LY-300164	Эпилепсия, нейропротекция	Lilly	I-II
YM-90K	Инсульт	Yamanouchi	I-II
YM-872	Инсульт	Yamanouchi	П
LY-293558, LY215490)	Боль, нейропротекция	Lilly	I
NS-1201	Нейропротекция	NeuroSearch	П
PNQX(PD-152247)	Инсульт	Parke-Davis + NeuroSearch	П
NBQX	Инсульт	Novo Nordisk	
		Schering	I — прекращено
SYM-2207	Инсульт, деменция	Symphony	<b>п</b>
SYM-2206	Инсульт, эпилепсия	Symphony	П
SYM-2081 <sup>2</sup>	Боль	Bearsden Bio	П
Ампакины (Ампалекс) <sup>3</sup>	Деменция, шизофрения	Cortex	II I-II
S-18986-1 <sup>3</sup>	Деменция	Servier	П
IDRA-21 <sup>3</sup>	Деменция	Fidia	П

I-III — фазы клинических испытаний; П — доклинические исследования; И — используется в клинической практике.

<sup>1</sup> Травма головного мозга. <sup>2</sup> Антагонист каинатных рецепторов. <sup>3</sup> Позитивные модуляторы.

**Таблица 1.10.** Ингибиторы высвобождения глутамата

Название вещества	Предполагаемое применение	Компания-разработчик	Этап исследования
Ламотриджин (Ламиктал)	Эпилепсия	Glaxo Wellcome DuPont/Merck	И I-III
Рилузол(Рилутек)	БАС <sup>1</sup> Деменция, эпилепсия	Rhone-Poulenc Rorer	И II-III
BW-619C89	Инсульт	GlaxoWellcome	III — прекращено
Фосфениитоин (Церебикс)	Инсульт	Parke-Davis	II
MS-153(MS-424)	Инсульт	Mitsui	II
Ингибиторы синтеза глутамата	Нейропротекция, боль	Guilford	П

I-III — фазы клинических испытаний; П — доклинические исследования; И — используется в клинической практике.

<sup>1</sup> Боковой амиотрофический склероз.

# 2

## Нейро- и психотропные свойства антагонистов NMDA-рецепторов

Наличие большого количества глутаматных рецепторов в различных отделах нервной системы, их уникальная физиологическая роль указывают на перспективность применения соединений, влияющих на глутаматергическую нейромедиаторную систему, в качестве лекарственных средств различного типа действия (противосудорожных, противоишемических, нейропротективных средств, анальгетиков и т. д.). По-этому не удивительно, что все крупнейшие фармацевтические компании мира имеют обширные исследовательские программы, направленные на создание лекарственных средств на основе лигандов глутаматных рецепторов (см. табл. 1.5-1.10 в предыдущей главе).

В этой главе мы попытаемся проанализировать основные тенденции и перспективы создания новых лекарственных средств, в основе действия которых лежит регуляция функций NMDA-подтипа ионотропных глутаматных рецепторов. Способность антагонистов NMDA-рецепторов подавлять развитие и проявление лекарственной (в первую очередь, опиатной) толерантности и зависимости подробно рассмотрена в гл. 3 и 4. Данное направление вызывает особый интерес по нескольким причинам. Во-первых, антагонисты NMDA-рецепторов значительно усиливают опиатную анальгезию (гл. 2.6.3), что в сочетании с их способностью угнетать развитие толерантности (см. гл. 3) увеличивает терапевтическую эффективность опиатных анальгетиков. Во-вторых, антагонисты NMDA-рецепторов ослабляют мотивационные свойства наркотиков, включая опиаты, и увеличивают тем самым терапевтическую безопасность опиатных анальгетиков (см. гл. 5). В-третьих, фенциклидиноподобные канальные блокаторы сами по себе обладают выраженным аддиктивным потенциалом (см. гл. 2.7.1), а повторное введение антагонистов NMDA-рецепторов может сопровождаться развитием толерантности к их эффектам (см. гл. 2.7.3). Интерес вызывает прежде всего то, что в пределах одной фармакотерапевтической концепции (блокада NMDA-рецепторного комплекса) возможен поиск веществ с абсолютно несовместимыми, на первый взгляд, эффектами. В-четвертых, противосудорожные (см. гл. 2.1), анксиолитические (см. гл. 2.5) и антидепрессантные (см. гл. 2.4) свойства антагонистов NMDA-рецепторов могут оказаться исключительно полезными в терапии абстинентных состояний.

### 2.1. Судорожные расстройства

Регуляция нейрональной возбудимости — это одна из основных физиологических функций глутаматергической системы (см. гл. 1.3.1). Агонисты глутаматных рецепторов вызывают повышение нейронной активности, и их введение сопровождается развитием судорог. Практически сразу же после появления конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов стала изучаться возможность их использования в качестве противосудорожных препаратов (Meldrum, 1985). Накоплено большое количество экспериментальных данных о выраженном противосудорожном действии антагонистов NMDA-рецепторов различных классов — конкурентных антагонистов, каналь-

ных блокаторов, глициновых антагонистов (Meldrum, 1995; Chapman, 1998; Loscher, 1998).

Антагонисты NMDA-рецепторов проявляют противосудорожную активность на моделях как клонических, так и тонических судорог: аудиогенных судорог; лимбических судорог, вызванных пилокарпином; судорог, вызванных коразолом, максимальным электрошоком; генерализованного судорожного припадка после транскраниального электрошока; генетически детерминированных судорожных состояний; судорог, вызванных внутримозговым или системным введением агонистов NMDA-рецепторов (табл. 2.1). Менее выраженная активность обнаружена на модели судорог, индуцированных низкочастотной стимуляцией таламических ядер,— аналог эпилептического припадка типа абсанса у людей (Marescaux et al., 1992). Судорожная активность вследствие "раскачки миндаины" (повторная электрическая стимуляция миндалевидного комплекса — аналог парциальной эпилепсии у человека) также снижалась при введении некоторых антагонистов NMDA-рецепторов (Croucher et al., 1992; Chapman et al., 1995; Croucher et al., 1997; см., однако, Cotterell et al., 1992; Loscher, 1993, 1998). Последние данные представлялись особенно обнадеживающими, так как этот тип судорог остается наиболее резистентным к действию многих противосудорожных препаратов, а ведь парциальная форма эпилепсии составляет большую (75 %) долю в структуре судорожных расстройств (Loscher, 1993; Croucher et al., 1995; Loscher, 1998).

Интерес к развитию новых антиконвульсантов на основе антагонистов NMDA-рецепторов объясняется существованием предположений об эффективности этих веществ при некоторых формах судорожных расстройств, ранее резистентных к терапии. Выявлено, что некоторые конкурентные антагонисты при внутримозговом введении проявляют более сильное противосудорожное действие, чем классический антиконвульсант диазепам (Meldrum, 1985). И все же кажется маловероятным, что антагонисты NMDA-рецепторов смогут в ближайшее время заменить бензодиазепины и барбитураты как средства выбора противосудорожной терапии.

Несмотря на положительные результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, клинические испытания пока не привели к созданию эффективных и безопасных средств. Высокоаффинные каналные блокаторы (типа дизоцилпина) в терапевтически эффективных дозах вызывают выраженные нарушения координации, атаксию, психомоторное возбуждение (Leppik et al., 1988; Chapman, Meldrum, 1993; Baran et al., 1994). Низкоаффинные блокаторы (ремацемид, ADCI, ARR-

**Таблица 2. 1.** Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов при судорожных расстройствах

Тип судорог	Канальные блокаторы	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Генерализованные	+	+	+	-
Парциальные	-	-	+	+ <sup>1</sup>
Лекарственный абстинентный синдром	+	+	+	+

<sup>1</sup> При сочетании применения с глициновыми антагонистами.

15896AR) не оказывают выраженного побочного действия, но об их эффективности можно будет судить лишь по завершении III фазы клинических испытаний. Предварительные данные указывают на то, что ремачемид действительно снижает частоту судорожных припадков у больных эпилепсией, устойчивой к традиционной терапии (Davies, 1997). Результаты доклинических исследований не оставляют сомнений в том, что низкоаффинные блокаторы характеризуются лучшим терапевтическим индексом по сравнению с высокоаффинными блокаторами (Parsons et al., 1995; Palmer et al., 1999; Parsons et al., 1999 и др.).

Результаты первых клинических испытаний конкурентных антагонистов (п-СРРене / SDZ EAA 494) также были обескураживающими (Herrling et al., 1997). Испытания проводились на больных, резистентных к традиционной противоэпилептической терапии. У большинства больных наблюдались выраженные побочные эффекты, включая атаксию, седативное действие, нарушения сна и т. д. Наиболее неожиданным оказалось то, что у части пациентов противосудорожный эффект препарата вообще не проявился, судороги даже усилились.

Все это заставило исследователей обратить внимание на тот факт, что на модели судорог, вызванных "раскачкой миндалина", антагонисты NMDA-рецепторов подавляют развитие этих судорог, но малоэффективны, когда судорожная активность уже запущена. Более того, похоже, что побочные эффекты антагонистов NMDA-рецепторов даже усиливаются у животных с судорожной активностью, вызванной "раскачкой миндалина" (Wlaz et al., 1998). Электрофизиологические и молекулярно-биологические данные подтверждают наличие у этих животных повышенной чувствительности NMDA-рецепторов к агонистам и изменений в экспрессии генов (Kohr, Mody, 1994; Al-Ghoul et al., 1997; Croucher et al., 1997; Doriat et al., 1998), соответствующих определенным субъединицам NMDA-рецепторов (NMDAR2B, 2D). Значение таких адаптивных изменений пока остается непонятным, хотя у больных эпилепсией также наблюдают повышение концентрации мРНК для ионотропных глутаматных рецепторов и изменения в субъединичной композиции NMDA-рецепторов (Mathern et al., 1997; и др.).

Различная эффективность антагонистов NMDA-рецепторов на этапах выработки и экспрессии судорог у экспериментальных животных, а также результаты испытаний D-СРРене (SDZ EAA 494) позволяют считать большинство существующих моделей эпилепсии неадекватными для скрининга веществ, которые были бы эффективны у пациентов, подверженных судорожным припадкам в течение длительного времени (Loscher, 1993, 1999).

Если спектр побочных эффектов действительно окажется одним из основных факторов, ограничивающих клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов в качестве средств противосудорожной терапии, то возможно, что больший акцент в поиске и исследовании новых антагонистов NMDA-рецепторов следует делать на веществах, селективно связывающихся с тем или иным подтипом NMDA-рецепторов. Хотя подобные исследования — дело будущего, анализ действия лигандов различных модуляторных участков, которые характеризуются неоднородным нейроанатомическим распределением (см. гл. 1) может представлять интерес уже сейчас.

Примером эффективности такого подхода служат исследования антагонистов глицинового участка NMDA-рецепторного комплекса. В гл. 1.8.3 обосновывается,

почему глициновые антагонисты могут избирательно влиять на патологические процессы, не затрагивая физиологические функции NMDA-рецепторного комплекса. Большинство известных глициновых антагонистов и частичных агонистов проявляют отчетливую противосудорожную активность (Danysz, Parsons, 1998), спектр которой может даже превышать таковой у диазепама и канальных блокаторов NMDA-рецепторов (например на модели судорог, вызванных введением каиново́й кислоты; Varan et al, 1994). Интерес к антагонистам глицинового участка объясняется еще и тем, что концентрации эндогенного антагониста кинуреновой кислоты значительно понижены у больных эпилепсией (Yamamoto et al., 1995).

Один из антагонистов глицинового участка — фелбамат, обладавший высокой противосудорожной активностью на экспериментальных моделях тонических (максимальный электрошок), клонических (коразоловый тест) и фокальных ("раскачка") судорог, успешно прошел клинические испытания и применялся при генерализованных и парциальных судорожных припадках (Burdette, Sackellares, 1994). Фелбамат являлся единственным противоэпилептическим средством, эффективным в терапии синдрома Lennox-Gastaut (форма эпилепсии, считающаяся особенно устойчивой к лекарственной терапии). Однако клиническое применение фелбамата было приостановлено из-за выраженных побочных эффектов (гипопластические анемии).

Ввиду того что будущее монотерапии судорожных расстройств антагонистами NMDA-рецепторов пока еще весьма неопределенно, одним из перспективных направлений является сочетанное применение антагонистов NMDA-рецепторов и других средств антиконвульсантной терапии (Czuczwar et al., 1996). Более того, антагонисты NMDA-рецепторов различных классов также проявляют синергизм на моделях судорог. Например, на модели "раскачки миндаины" однократное сочетанное введение глицинового (L-701,324) и полиаминового (ифенпродил) антагонистов оказывает противосудорожное действие, которое не сопровождается усилением побочных эффектов (Ebert et al., 1997). Подобные результаты полностью согласуются с данными об аллостерическом взаимодействии глицинового и полиаминового участков NMDA-рецепторного комплекса. В частности, полиаминовые антагонисты способны усиливать связывание глициновых антагонистов, и наоборот (Voltz et al., 1994). Напротив, сочетанное применение конкурентных и полиаминовых антагонистов представляется крайне нежелательным ввиду того, что полиаминовые антагонисты уменьшают связывание конкурентных антагонистов, и наоборот (табл. 1.4).

Интересные данные получены и при сочетанном введении частичного агониста глициновых рецепторов (ACPC), который почти в 8 раз увеличивал противосудорожную активность D-CPPene (Meldrum, 1995). Предполагается также, что эффективной окажется комбинация антагонистов NMDA- и He-NMDA-рецепторов (Loscher, 1993). В подтверждение этой гипотезы недавно была продемонстрирована высокая противосудорожная активность вещества, сочетающего в себе свойства глицинового антагониста и антагониста He-NMDA-рецепторов (Potschka et al., 1998). Однако и здесь перспективы небезоблачны, так как установлено, что угнетающее действие антагонистов NMDA- и He-NMDA-рецепторов значительно усиливается при их сочетанном применении (Borday et al., 1998).

Ввиду того что NMDA-рецепторы играют важную роль в развитии и экспрессии лекарственной зависимости и синдромов отмены (см. гл. 4), антагонисты NMDA-рецепторов могут найти применение также в качестве средств профилактики и тера-

пии судорожных состояний, связанных с алкогольным, бензодиазепиновым, барбитуратным абстинентными синдромами (Dunworth, Stephens, 1998; Tsai, Coyle, 1998; и др.). Такую возможность подтверждают экспериментальные данные о том, что бензодиазепиновый абстинентный синдром сопровождается повышенной экспрессией NMDA-рецепторов (Tsuda et al., 1998a).

Особый интерес вызывает тот факт, что на моделях абстинентных судорог активность проявляют антагонисты NMDA-рецепторов даже тех классов, представители которых неэффективны в других, более привычных тестах на противосудорожную активность (Kotlinska, Liljequist, 1996; Tsuda et al., 1997b). Например, полиаминовый антагонист ифенпродил предотвращает снижение судорожного порога у животных после отмены диазепама (модель судорог, вызванных коразолом; Tsuda et al., 1997b). Отсутствие активности у ифенпродила (и возможно, других NMDAR2B-антагонистов) в стандартных тестах коррелирует с низким уровнем экспрессии субъединицы NMDAR2B в мозге взрослых животных (Tsuda et al., 1997a,b; табл. 1.3). В то же время, противосудорожная активность полиаминовых антагонистов может проявляться при сочетанном применении их с представителями других классов антагонистов NMDA-рецепторов (например с глициновыми антагонистами; Ebert et al., 1997; см. также гл. 1.8.4).

## 2.2. Ишемии головного мозга

Массивное высвобождение глутамата и других возбуждающих аминокислот во время ишемии или при травме нервной ткани выявлено в многочисленных микродиализных исследованиях (Benveniste et al., 1984; Globus et al., 1991; Matsumoto et al., 1996). Более того, установлено, что в спинномозговой жидкости и плазме больных с прогрессирующими ишемическими инсультами или с травмами головного мозга наблюдается увеличение концентрации глутамата и глицина (Palmer et al., 1994; Castillo et al., 1997). Избыточное высвобождение глутамата *per se* — один из ключевых, но не единственный механизм гибели нейронов в условиях ишемии и при травме, когда энергетические ресурсы клетки весьма ограничены. Необходимо учитывать и то, что увеличивают чувствительность нейронов к глутамату такие, например, факторы, как снижение мембранного потенциала покоя, повреждение внутриклеточных кальциевых буферных систем. Кроме того, не следует забывать о существенной роли окислительного стресса, воспаления и повреждения гематоэнцефалического барьера (Obrenovitch, Urenjak, 1997). При травме головного мозга одним из механизмов повреждения считают ослабление магниевой блокады NMDA-рецепторов (Zhang et al., 1996), что может объяснять большую эффективность канальных блокаторов по сравнению с конкурентными антагонистами (Golding et al., 1995).

Имеющийся экспериментальный материал свидетельствует о выраженных нейропротективных свойствах антагонистов NMDA-рецепторов (табл. 2.2). Например, на модели ишемии мозга, вызванной перевязкой средней мозговой артерии (модель фокальной ишемии), выявлено наличие выраженных нейропротективных свойств у блокатора канала NMDA-рецепторного комплекса — CNS-1102 (аптиганел, церестат) (Minematsu et al., 1993). Это соединение, не влияя на большинство физиологических параметров организма (температура тела, артериальное давление и т. д.), приводило к снижению на 66 % зоны некроза в коре, гиппокампе и хвостатом ядре, что

**Таблица 2.2.** Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов при ишемиях головного мозга

Введение	Канальные блокаторы	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Острое	–	–	+	–
Отсроченное	+	+	?	?
Профилактическое	+	+	+	?

сопровождалось положительной динамикой неврологической симптоматики. Эффект наблюдался как при профилактическом, так и при отсроченном введении вещества через 5 (!) ч после начала ишемии.

В экспериментальных условиях антагонисты NMDA-рецепторов эффективно противодействуют различным проявлениям ишемии мозговой ткани. Они влияют не только на размеры инфаркта, но и на метаболические нарушения и некоторые электрофизиологические феномены (например распространяющаяся корковая депрессия), которые усугубляют последствия ишемии (Tatlisumak et al., 1998).

К сожалению, в клинических испытаниях пока что не подтверждено наличия значимой противоишемической активности у антагонистов NMDA-рецепторов. Отрицательные результаты были получены в отношении церестата (аптиганел; Knapp et al., 1997), селфотела (CGS-19755; Schmutz et al., 1997), элипродила (Carter et al., 1997). Клинические испытания этих средств были приостановлены по причине незначительной их эффективности при терапевтически безопасных дозировках (Parsons et al., 1998).

В целом, при поиске эффективных противоишемических препаратов среди антагонистов NMDA-рецепторов сложилась такая же ситуация, как и при поиске противосудорожных веществ — выраженность нежелательных побочных эффектов не позволяет рассчитывать на их клиническое применение. Чтобы решить эту проблему, необходимо пересмотреть общие принципы поиска.

Во-первых, по-прежнему неизвестно, насколько существенна избирательность исследуемых антагонистов по отношению к различным подтипам NMDA-рецепторов. Именно с подобной избирательностью, вероятно, связаны успехи в еще не завершенных испытаниях глициновых антагонистов GV-150526 и ликостинела (ACEA-1021) (Albers et al., 1999; Dyker, Lees, 1999). Возможно, что необходимую избирательность в отношении подтипов NMDA-рецепторов проявляют некоторые модуляторы этого рецепторного комплекса, такие как прегненолон (и другие нейростероиды), оказывающие отчетливое нейропротективное действие вследствие ингибирующего влияния на активность NMDA-рецепторного комплекса (Weaver et al., 1997).

Во-вторых, большее внимание следует уделить изучению возможностей применения низкоаффинных канальных блокаторов с профилактической целью у пациентов из группы риска развития церебральной ишемии. Существуют несколько подобных веществ, уже разрешенных к клиническому использованию в большинстве стран, включая Россию,— мемантин, декстрометорфан. Обладая отчетливой церебропротекторной активностью, эти вещества не вызывают значительных побочных эффектов и вполне могут использоваться в клинике в качестве эффективных средств при

ишемиях мозга различного генеза (см., например, Kornhuber et al, 1994; низкая эффективность при травмах — von Euler et al., 1997). Профилактическое применение антагонистов NMDA-рецепторов подразумевает также использование их перед или во время хирургических манипуляций, сопровождающихся временным ограничением мозгового кровотока (сосудистые аневризмы, опухоли, каротидная эндартерэктомия и т. д.) и, как следствие, чреватых возникновением "интраоперационных" инсультов (Schmutz et al., 1997).

В-третьих, экспериментальные методы моделирования, видимо, не совсем соответствуют характеру ишемического повреждения в реальных клинических условиях. Так, выявлено, что острая (но не отсроченная) эффективность некоторых антагонистов NMDA-рецепторов в эксперименте во многом объясняется гипотермией, развивающейся при введении этих веществ и повышающей устойчивость мозга к гипоксии (Buchan, Pulsinelli, 1990; Corbett et al., 1990; Dietrich et al., 1995). Возможно, что с точки зрения использования в клинике не так уж важно, что является основным механизмом действия эффективного лекарственного средства, и пока не ясно, оказывают ли антагонисты NMDA-рецепторов гипотермическое действие у людей.

Недостатком большинства экспериментальных исследований является использование методик необратимой фокальной или преходящей глобальной ишемии, не совсем точно отражающих характер ишемии, наблюдаемой в клинических условиях. Это делает такие исследования малопригодными для прогнозов относительно перспектив клинического использования антагонистов NMDA-рецепторов. Модели транзиторной фокальной ишемии (например в бассейне средней мозговой артерии) представляются наиболее адекватными для этих целей. Следует также отметить, что из-за этических соображений экспериментальные исследования обычно выполняют под анестезией.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях антагонисты NMDA-рецепторов обычно вводят до или сразу после ишемии, что не позволяет оценить свойства, наиболее востребованные в клинике, т. е. эффективность при отсроченном применении. Известно, что при экспериментальной ишемии-реперфузии наблюдают два пика выброса глутамата — первый приблизительно через 30 мин, а второй — через 2-4 ч после реперфузии. Выраженность именно второго пика хорошо коррелирует с размерами инфаркта (Matsumoto et al., 1996), что указывает на возможную эффективность антагонистов NMDA-рецепторов при отсроченном применении и на необходимость длительного введения этих веществ после ишемии в условиях эксперимента (Steinberg et al., 1995).

Необходимость отсроченного применения антагонистов NMDA-рецепторов подтверждается еще и данными о том, что глутаматергическая система задействована в патогенезе вторичных (так называемых "транснейрональных") повреждений. Например, в экспериментах с обратимой окклюзией средней мозговой артерии установлено, что отсроченное (через 24 ч !) введение антагониста NMDA-рецепторов (МК-801) не вызывает значительного улучшения в первичных зонах поражения (кора, полосатое тело), но действительно способно предотвратить вторичные повреждения (например, в черной субстанции; Yamada et al., 1996). В эксперименте выявлено также, что введение антагонистов NMDA-рецепторов через 3 дня после глобальной или фокальной ишемии оказывает нейропротективное действие в зонах вторичного поражения (Dietrich et al., 1995).

Для лечения ишемических поражений головного мозга, так же как и для противосудорожной терапии, может оказаться очень эффективным сочетанное применение глутаматных антагонистов с различным рецепторным механизмом. Судя по всему, на моделях глобальной ишемии антагонисты Не-NMDA-рецепторов обладают большим запасом терапевтической безопасности, чем антагонисты NMDA-рецепторов (Kawasaki-Yatsugi et al., 1997). Поэтому предполагают, что сочетанное применение глутаматных антагонистов этих классов позволит эффективно защитить нейроны от первично- и вторично-повреждающих факторов.

## 2.3. Нейродегенеративные заболевания

### 2.3.1. Болезнь Паркинсона

Первичным патогенетическим механизмом развития болезни Паркинсона является гибель нейронов черной субстанции (*pars compacta*), дающих дофаминергические проекции в полосатое тело, хвостатое ядро и оgradu. Предполагается, что нейродегенеративные изменения запускаются по механизму глутаматной нейротоксичности.

Первыми из антагонистов NMDA-рецепторов для лечения болезни Паркинсона стали с успехом применять низкоаффинные канальные блокаторы амантадин и мемантин (Danysz et al., 1997). Эти вещества были введены в клиническую практику в середине 1970-х гг., когда доминирующим методом лечения болезни Паркинсона было применение дофаминопозитивных средств. Поэтому наличие дофаминомиметической активности у амантадина и мемантина принимали как само собой разумеющееся. Однако в экспериментальных исследованиях так и не было подтверждено прямого взаимодействия этих веществ с дофаминовыми рецепторами или дофаминовым метаболизмом. К концу 1980-х гг. удалось обнаружить, что многие антагонисты NMDA-рецепторов предотвращают нейротоксическое действие селективных дофаминергических токсинов МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), МРР<sup>+</sup> (1-метил-4-фенилпиридиний), а также метамфетамина, что привело к пересмотру механизма действия амантадина и мемантина (Sonsalla et al., 1989; Greenamure, O'Brien, 1991; Turski et al., 1991).

Клиническая эффективность антагонистов NMDA-рецепторов, очевидно, основывается на нескольких взаимодополняющих механизмах. В регионах мозга, ответственных за планирование, инициацию и осуществление моторной активности (например полосатое тело, префронтальная кора, черная субстанция), дофамин- и глутаматергические проекции тесно переплетаются, формируя специфические синаптические триады (Carlsson, Carlsson, 1990; Christoffersen, Meltzer, 1995; Iversen, 1995; см. также гл. 6). Глутаматные рецепторы различных подтипов регулируют пресинаптическое высвобождение дофамина и наоборот. Существуют также неоспоримые свидетельства взаимодействия этих медиаторных систем на постсинаптическом, а также на гетеросистемном уровне.

Многие антагонисты обладают непрямой дофаминомиметической активностью. Например, высокоаффинные канальные блокаторы усиливают пресинаптическое высвобождение дофамина (Wedzony et al., 1993; и др.), хотя этот эффект, очевидно, не опосредован NMDA-рецепторами (Kiss et al., 1994). Одной из классических экспериментальных моделей паркинсонизма является поведение вращения у крыс с односторонними разрушениями дофаминовых пресинаптических терминалей в черной

субстанции, помимо всего прочего приводящими к унилатеральной сенситизации постсинаптических дофаминовых рецепторов. Введение дофаминомиметиков с пресинаптическим механизмом действия (например амфетаминов, кокаина) сопровождается контралатеральными вращениями. Инъекции дофаминомиметиков с постсинаптическим механизмом действия (например апоморфин) приводят к ипсилатеральным вращениям.

Введение высокоаффинных канальных блокаторов вызывает контралатеральные вращения, указывающие на наличие пресинаптического компонента действия. Использование низкоаффинных канальных блокаторов (амантадин, мемантин) приводит к ипсилатеральным вращениям (Danysz et al, 1997). Постсинаптический механизм действия антагонистов NMDA-рецепторов подтверждается также тем, что у животных с истощенными нейрональными запасами дофамина (например посредством введения вещества, усиливающего пресинаптический выброс дофамина, — резерпина) введение антагонистов NMDA-рецепторов стимулирует локомоторную активность (Stair, Stair, 1994), а также усиливает способность дофаминопозитивных средств (ь-ДОФА, апоморфин) устранять паркинсоноподобную симптоматику, т. е. мышечную ригидность и акинезию (Carlsson, Carlsson, 1989; Klockgether, Turski, 1990).

Более того, известно, что активация постсинаптических NMDA- и Dj-дофаминовых рецепторов приводит к противоположным изменениям в уровне цАМФ-зависимого фосфорилирования белка DARPP-32 (Halpain et al., 1990), указывая на возможность наличия у антагонистов NMDA-рецепторов косвенных дофаминопозитивных свойств на субклеточном уровне.

Вопрос о том, что является мишенью антипаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов, не чисто теоретический вопрос, он напрямую связан с определением вероятности возникновения характерных побочных эффектов. У животных с неизменной дофаминергической функцией психомоторная стимуляция является характерной для действия высокоаффинных канальных блокаторов NMDA-рецепторов, обладающих выраженным аддиктивным и психотомиметическим потенциалом (см. гл. 2.7.1). В то же время низкоаффинные блокаторы и конкурентные антагонисты не усиливают метаболизм дофамина в базальных ядрах, значительно меньше или совсем не стимулируют локомоторную активность при введении интактным животным и уменьшают локомоторные стимулирующие свойства и аддиктивный потенциал наркотиков психостимулирующего типа действия (Bubser et al., 1992; Loscher, Honack, 1992; Balster, Willetts, 1996).

Другой механизм антипаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов был предложен Di Chiara и Morelli (1993), предположившими, что в основе антипаркинсонической активности антагонистов NMDA-рецепторов может лежать уменьшение D<sub>2</sub>-зависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле. Известно, что холинергические нейроны полосатого тела находятся под тоническим возбуждающим контролем глутаматергических проекций из коры головного мозга (Consolo et al., 1990). Предполагается, что усиление дофаминзависимого высвобождения ацетилхолина в полосатом теле при паркинсонизме происходит за счет дисбаланса тормозных и возбуждающих влияний на ГАМК-ергические нейроны полосатого тела, которые находятся под тоническим воздействием дофаминергических проекций из черной субстанции (отсутствуют при паркинсонизме!), глутаматергических проекций из коры и холинергических проекций, локализованных в пределах

полосатого тела. Активация ГАМК-ергических нейронов через черную субстанцию (*pars reticulata*) и таламус опосредованно стимулирует глутаматергические нейроны коры головного мозга, одним из следствий чего является усиление возбуждающих проекций на холинергические нейроны полосатого тела. Поэтому, по аналогии с м-холиноблокаторами, антагонисты NMDA-рецепторов оказывают косвенное холинонегативное действие (предотвращают синаптическое высвобождение ацетилхолина) (Damsma et al., 1991) и обладают антипаркинсоническими свойствами.

Еще один важный принцип, регулирующий использование антагонистов NMDA-рецепторов для лечения болезни Паркинсона, основан на данных о том, что разрушение дофаминергических нейронов может быть следствием длительного повышения внеклеточной концентрации глутамата (Lancelot et al., 1995). Именно поэтому применение антагонистов NMDA-рецепторов представляется исключительно перспективным для предотвращения прогрессирования заболевания. В единственном на данный момент клиническом исследовании установлено, что применение антагонистов NMDA-рецепторов продлевает срок жизни пациентов с болезнью Паркинсона (Uittietal., 1996).

В большинстве экспериментальных работ используется системный путь введения антагонистов NMDA-рецепторов, что, возможно, создает не совсем точное представление об анатомическом субстрате действия этих веществ. Хотя одной из особенностей патогенеза болезни Паркинсона является разрушение нейронов в черной субстанции, это не указывает на первичность таких разрушений, не исключает поражения других регионов, а также не дает оснований делать обобщения в отношении паркинсонизма как клинического синдрома в целом. Действительно, локальное введение антагонистов NMDA-рецепторов в полосатое тело стимулирует локомоторную активность животных (Schmidt, 1986), а также ослабляет каталепсию, вызванную антагонистом дофаминовых рецепторов галоперидолом (одна из экспериментальных моделей паркинсонизма; Schmidt, Bubser, 1989).

Имеющиеся данные позволяют предполагать, что полосатое тело — одна из основных мишеней антипаркинсонического действия антагонистов NMDA-рецепторов. Полосатое тело получает обширные глутаматергические проекции из премоторных, моторных и ассоциативных зон коры головного мозга (Шаповалова и соавт., 1992; Mogenson, 1987; и др.). Повышение активности этих проекций (т. е. избыточное высвобождение глутамата) способно не только истощать за счет длительной стимуляции запасы дофамина в пресинаптических терминалях дофаминергических проекций из черной субстанции, но и оказывать нейротоксическое действие на проекционные нейроны полосатого тела (Lancelot et al., 1995). Поскольку полосатое тело — важнейший интерфейс, обеспечивающий сенсомоторное сопряжение, оно ответственно за инициацию движения (Mogenson, 1987). Именно нарушения в контроле двигательной активности (запуск и прекращение) являются одними из основных симптомов паркинсонизма. В гл. 6 представлена гипотеза о механизмах организации сенсомоторного сопряжения в полосатом теле и сопряженных областях. Согласно этой гипотезе, нарушения в координированной активности могут происходить при поступлении в полосатое тело избыточной информации, передаваемой посредством глутаматергических проекций. Снижение глутаматергической активности путем введения антагонистов глутаматных рецепторов может служить своего рода фильтром, который восстанавливает нормальное (физиологическое) соотношение уровней

**Таблица 2.3.** Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов при болезни Паркинсона

Экспериментальная модель	Канальные блокаторы	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Дофаминомиметическая активность	+	+/-	-	-
Нейропротективное действие	+	+	+	-

шум-сигнал. Эта гипотеза косвенно подтверждается ухудшением клинической симптоматики после стимуляции NMDA-рецепторов путем введения агониста глициновых рецепторов милацемида (нролекарство; Giuffra et al., 1993).

В настоящее время различные антагонисты NMDA-рецепторов проходят клинические испытания (Montastruc et al., 1997; Parsons et al., 1998). Полученную информацию можно обобщить следующим образом. Из всех классов антагонистов NMDA-рецепторов только канальные блокаторы эффективны без всяких сомнений (табл. 2.3). Правда, в недавних клинических испытаниях декстрометорфана не обнаружено значимого терапевтического эффекта. Не был получен положительный результат также при клинических испытаниях ингибитора высвобождения глутамата ламотриджина (Montastruc et al., 1997). Антагонисты  $\text{He-NMDA}$ -рецепторов малоэффективны в эксперименте (Hauber, Andersen, 1993; и др.).

В то время как перспективы применения антагонистов NMDA-рецепторов для противосудорожной и противоишемической терапии пока еще неясны, скорейшее использование этих веществ для лечения болезни Паркинсона может оказаться не только желанным, но даже и необходимым. Такое мнение основано на данных о нейротоксическом действии самого дофамина (Lieb et al., 1995) и, возможно, многих дофаминомиметиков, которые подобно  $\gamma$ -ДОФА увеличивают продукцию свободных радикалов в черной субстанции и сами могут усугублять течение заболевания (Rosenberg et al., 1991; Smith et al., 1994).

Хотя амантадин и мемантин, например, успешно используются в клинике, все вышесказанное указывает на то, что перспективы применения антагонистов NMDA-рецепторов различных классов при болезни Паркинсона связаны с сочетанным применением их с классическими антипаркинсоническими средствами. Так, установлено, что антагонисты NMDA-рецепторов устраняют нестабильность (колебания) терапевтического эффекта  $\gamma$ -ДОФА (Papa, Chase, 1996; Blanchet et al., 1997). Более того, антагонисты NMDA-рецепторов пролонгируют терапевтически полезные эффекты L-ДОФА (Papa, Chase, 1996), устраняют дискинезии, вызываемые этим средством (Papa, Chase, 1996; Blanchet et al., 1997).

### 2.3.2. Хорея Гентингтона

Возникновение данного заболевания, характеризующегося постепенным развитием моторных и когнитивных расстройств, связывают с гибелью нейронов в хвостатом теле и ораде. Этиопатогенез хорей Гентингтона до конца не выяснен, однако результаты экспериментов указывают на возможную роль в развитии заболевания глутама-

тергической передачи. Так, введение агониста NMDA-рецепторов хинолиновой кислоты в полосатое тело крыс приводит к дегенерации ГАМК-ергических нейронов, но при этом не повреждает интернейроны, содержащие соматостатин и нейропептид Y. Такой профиль нейродегенеративных изменений повторяет характер изменений в мозге больных хореей Гентингтона (Beal et al., 1989). Экспериментальные модели хорей Гентингтона основаны на применении специфических токсинов, нарушающих функции митохондрий (3-NP, малоновая кислота), что, видимо, усиливает нейротоксическое действие глутамата (Greene, Greenamure, 1995; Borlongan et al., 1997). В исследованиях *post mortem* подтвержден дефицит активности митохондриальных комплексов в мозге больных хореей Гентингтона (Browne et al., 1997). Антагонисты NMDA-рецепторов оказывают частичное нейропротективное действие на этих моделях (например, Greene, Greenamure, 1995; Wenk et al., 1996). На возможное участие NMDA-рецепторов в патогенезе хорей Гентингтона указывают и данные об изменениях уровней экспрессии NMDA-рецепторов в мозге больных хореей Гентингтона (Arzberger et al., 1997), а также о снижении активности фермента кинуренинаминотрансферазы, контролирующего синтез эндогенного антагониста кинуреновой кислоты (Beal et al., 1990; Jauch et al., 1995).

К настоящему времени завершены клинические испытания двух канальных блокаторов — ремачемиды и кетамина, при применении которых отмечалась лишь незначительная тенденция к симптоматическому улучшению (Kieburz et al., 1996; Murman et al., 1997).

В целом следует заметить, что нет никаких серьезных оснований полагать, что глутаматные антагонисты найдут применение как средства симптоматической терапии хорей Гентингтона. Подобные утверждения основаны на том, что изменения в нейромедиаторных системах при хорее Гентингтона (усиление тонуса дофаминергической системы и ослабление холинергического тонуса) прямо противоположны таковым при болезни Паркинсона, при которой антагонисты NMDA-рецепторов являются перспективными средствами симптоматической терапии.

### 2.3.3. Боковой амиотрофический склероз

С избыточной стимуляцией глутаматных рецепторов связывают также развитие бокового амиотрофического склероза (БАС; Shaw, Ince, 1997), при котором наблюдается уменьшение массы нейронов вентральных рогов спинного мозга и кортикальных нейронов, дающих проекции в нейроны вентральных рогов. Повышенная концентрация глутамата в спинномозговой жидкости и плазме при БАС послужила основанием для проведения ряда клинических испытаний антагонистов глутаматных рецепторов (декстрометорфан, ламотридин), не принесших пока ожидаемого результата (Gredal et al., 1997; Shaw, Ince, 1997). Однако глутаматные рецепторы по-прежнему остаются потенциальными мишенями в терапии этого заболевания, а неселективный ингибитор высвобождения глутамата рилузол зарегистрирован в ряде стран как средство терапии БАС (Shaw, Ince, 1997).

Нарушения утилизации эндогенных агонистов глутаматных рецепторов — один из возможных механизмов патогенеза БАС. С одной стороны, есть данные о нарушениях в глиальном захвате глутамата у больных БАС (Rothstein et al., 1995), что подтверждается более значительным, чем в контрольной группе повышением концент-

рации глутамата в плазме у таких больных после перорального приема глутамата (Gredal, Moller, 1995). С другой стороны, снижение уровня экспрессии глицинового транспортера при БАС указывает на возможное повышение внеклеточной концентрации глицина (Virgo, de Bellerocche, 1995). У больных БАС наблюдают снижение уровней экспрессии различных субъединиц NMDA-рецепторов, что, по всей видимости, отражает избыточную стимуляцию и гибель нейронов, экспрессирующих NMDA-рецепторы (Virgo, de Bellerocche, 1995; Samarasinghe et al., 1996).

В заключение отметим, что моторные нейроны в вентральных рогах спинного мозга изначально более чувствительны к нейротоксическому действию глутамата, так как у них отсутствуют белки, связывающие  $Ca^{2+}$  (парвальбумин, кальбиндин; Shaw, Ince, 1997).

#### 2.3.4. Болезнь Альцгеймера и расстройства памяти и обучения

Процессы синаптической пластичности в целом и память и обучение в частности во многом базируются на механизмах, в которых NMDA-рецепторный комплекс играет ключевую роль (см. гл. 1.3). Поэтому кажется естественным, что антагонисты NMDA-рецепторов должны нарушать память и ухудшать обучение. Действительно, введение этих веществ негативно сказывается на памяти и обучении (например долговременная потенциация в гиппокампе, пространственное обучение в водном лабиринте Морриса) (Cross et al., 1995; Danysz et al., 1995). Имеются данные о способности блокаторов NMDA-рецепторов ухудшать выработку стереотипов поведения, основанных на пространственной и временной памяти (Ohno et al., 1996), и замедлять выработку классических условнорефлекторных реакций (например мигательный рефлекс: Servatius, Shors, 1996; предъявление обонятельных стимулов: Weldon et al., 1997). Интересно, что в умеренных дозах, нарушающих выработку, антагонисты NMDA-рецепторов не ухудшают воспроизведение выработанных реакций. Такие данные были получены на моделях пространственной памяти в водном лабиринте (Morris et al., 1990), усиления стартл-реакции, обусловленного аверсивной стимуляцией (Miserendino et al., 1990), а также для электрофизиологического коррелята обучения и памяти — долговременной потенциации (Bliss, Collingridge, 1993).

Болезнь Альцгеймера — наиболее распространенный вариант старческой деменции, характеризующийся прогрессирующими нарушениями памяти и когнитивных функций мозга. Казалось бы, применять антагонисты NMDA-рецепторов при этом патологическом состоянии неоправданно. Однако болезнь Альцгеймера — это нейродегенеративное заболевание, в патогенезе которого немалую роль играет гиперактивность глутаматергической системы (Beal, 1995; Muller et al., 1995). Поэтому возможность применения антагонистов NMDA-рецепторов привлекает пристальное внимание исследователей.

Глутаматергическая гипотеза развития деменции при болезни Альцгеймера впервые была выдвинута в 1988 г. (Greenamyre et al., 1988). Ассоциативные глутаматергические связи в коре головного мозга нарушены при болезни Альцгеймера, причем выраженность этих нарушений коррелирует с клиническими проявлениями болезни (Greenamyre et al., 1988; Beal, 1995; Muller et al., 1995). Исследования *post mortem* мозга больных, страдавших болезнью Альцгеймера, свидетельствуют о дегенеративных изменениях в областях (так называемые "сенильные бляшки"), напрямую связанных

с процессами фиксации новой информации и с высшими интегративными функциями мозга (гиппокамп, кора, некоторые базальные ядра), а также богатых глутаматными рецепторами (Francis, Bowen, 1994).

Одним из важнейших звеньев патогенеза болезни Альцгеймера является нарушение метаболизма (3-амилоидного пептида нервной ткани. Накопление дефектных субъединиц белка-мономера приводит к его быстрой полимеризации и дегенерации нейрона. Своеобразным катализатором процесса является накопление в цитоплазме свободного кальция, запускающего каскадный механизм кatabолических ферментативных реакций (Barger et al., 1995). Как уже отмечалось, (3-амилоид вызывает гибель нейронов по механизму апоптоза, запускаемому транспортом  $Ca^{++}$  через активированные каналы NMDA-рецептора (Le et al., 1995). Предполагают, что [3-амилоид избирательно усиливает эффекты глутамата, опосредованные NMDA- (но не не-NMDA-) рецепторами (Wu et al., 1995).

Кроме того, на важную роль глутаматергической системы в патогенезе болезни Альцгеймера указывают нарушения обратного захвата глутамата (Li et al., 1997), а также клиническая эффективность некоторых антагонистов NMDA-рецепторов. Так, мемантин используется в ряде стран, включая Россию, для лечения сенильной деменции и не только не ухудшает память, но даже оказывает благоприятное воздействие на когнитивные функции (Ditzler, 1991). Приведенные данные противоречат результатам экспериментальных исследований (Danysz et al., 1997). Рассмотрим этот феномен отдельно.

Во-первых, во многих экспериментальных исследованиях антагонисты NMDA-рецепторов вводят в дозах, вызывающих нарушения моторного исполнения наработанного навыка, а также заведомо превышающих терапевтически обоснованные пределы. Например, мемантин в высоких дозах так же, как и другие антагонисты NMDA-рецепторов, вызывает мнестические нарушения (Danysz et al., 1997). Для конкурентных антагонистов тоже характерно бифазное влияние на обучение (Mondadori et al., 1996).

Таким образом, существуют экспериментальные свидетельства улучшения обучения под влиянием антагонистов NMDA-рецепторов, которые уже не кажутся парадоксальными. Ноотропное действие антагонистов NMDA-рецепторов характеризуется рядом признаков: четкой дозозависимостью, чувствительностью к минералокортикоидам (Mondadori et al., 1996), зависимостью от предшествующего опыта животного (Bannerman et al., 1995; Saucier, Cain, 1995; Saucier et al., 1996), а также от того, какая экспериментальная процедура была использована (Weiskrantz, Mondadori, 1991; Mondadori, Weiskrantz, 1993). Хотя в каждом конкретном случае далеко не всегда очевидны причины нейрохимических различий используемых тестов, можно предполагать, что эти тесты основаны на активности областей мозга с неодинаковыми уровнями экспрессии определенных субъединиц NMDA-рецепторов (Hrabetova, Sacktor, 1997). Например, мемантин тормозит выработку мигательного рефлекса, но не нарушает вербальную и зрительно-пространственную память у здоровых добровольцев (Schugens et al., 1997). Конкурентный антагонист D-CPPene в низких дозах также не вызывал значимых нарушений вербальной, невербальной, пространственной памяти (Herrling et al., 1997).

Особенно важны наблюдения, свидетельствующие о том, что антагонисты NMDA-рецепторов не нарушают обучение, если животные уже знакомы с общими

принципами процедуры обучения, т. е. если животные предварительно, до введения антагонистов, были ознакомлены в другой экспериментальной ситуации с общими требованиями теста (Bannerman et al., 1995; Saucier, Cain, 1995).

Во-вторых, выше уже отмечалось, что низкоаффинные блокаторы NMDA-рецепторного комплекса с быстрой обратной кинетикой способны дифференцированно модулировать эффекты быстрой, но интенсивной (передача физиологического сигнала,— например индукция долговременной потенциации), а также продолжительной, но малоинтенсивной стимуляции NMDA-рецепторов (нейродегенеративные заболевания).

В-третьих, персистирующая активация глутаматергической передачи при болезни Альцгеймера может приводить к нарушениям памяти и обучения даже еще до гибели нейронов. Дело в том, что образование памятных следов основано на специфических паттернах фазной активации глутаматергической передачи. Поэтому можно предполагать, что гиперактивность глутаматергической передачи является своего рода "шумом", затрудняющим выделение физиологически значимых фазных процессов активации глутаматных рецепторов. Иными словами, фоновая (патологическая) стимуляция NMDA-рецепторов ухудшает временные и пространственные характеристики возбуждения NMDA-рецепторов во время обучения. Подтверждением этой гипотезы является то, что агонисты NMDA-рецепторов способны нарушать обучение (тест пассивного избегания) и индукцию долговременной потенциации (Zajackowski et al., 1997).

В-четвертых, ингибиторы холинэстеразы (наиболее распространенное средство терапии болезни Альцгеймера), становятся нейротоксичными вследствие повышения тонуса глутаматергической системы (Dijk et al., 1995). Поэтому может оказаться перспективным сочетанное применение этих средств с антагонистами NMDA-рецепторов (Wenk et al., 1996).

В заключение отметим, что риск нарушения памяти и обучения вряд ли станет преградой для клинического применения антагонистов глицинового и полиаминового участков NMDA-рецепторного комплекса (табл. 2.4; Baron, Moerschbaecher, 1996; Danysz et al., 1995). Судя по всему, более безопасным может оказаться применение частичных агонистов глициновых рецепторов (таких как D-циклосерин), которые способны компенсировать нарушения рабочей памяти, вызванные блокадой холинэргической передачи в гиппокампе (Ohno, Watanabe, 1996) или травмой головного мозга (Temple, Hamm, 1996), а также улучшать аккуратность воспроизведения пространственных навыков (Pussinen et al., 1997).

**Таблица 2.4.** Способность антагонистов NMDA-рецепторов вызывать расстройства памяти и обучения

Процедура	Канальные блокаторы <sup>1</sup>	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Обучение	+	+	-	-
Воспроизведение	+ <sup>2</sup>	+ <sup>2</sup>	-	-

<sup>1</sup> За исключением низкоаффинных канальных блокаторов с быстрой обратной кинетикой (таких как, например, мемантин).

<sup>2</sup> Только в высоких дозах, характеризующихся неспецифической поведенческой токсичностью.

## 2.4. Антидепрессантная активность

Известно, что неизбегаемый (но не избегаемый) стресс угнетает долговременную потенциацию в гиппокампе, зависящую от NMDA-рецепторов. Ввиду того, что неизбегаемый стресс приводит также к формированию поведенческого синдрома депрессии, проявления которого чувствительны к введению антидепрессантов, была выдвинута гипотеза об участии NMDA-рецепторов в патогенезе депрессии (Trullas, Skolnick, 1990). В настоящее время гипотеза в значительной мере опирается на данные об адаптивных регионспецифичных изменениях стрихнин-нечувствительных глициновых рецепторов, а также регуляции аллостерического сопряжения глицинового и глутаматного участков связывания NMDA-рецепторного комплекса как одного из патогенетических механизмов депрессии. Предполагается, что адаптивные изменения в NMDA-рецепторном комплексе могут оказаться общим патофизиологическим механизмом антидепрессантной активности как фармакологических средств, так и электросудорожной терапии (Skolnick et al., 1996).

Во-первых, были отмечены адаптивные изменения в NMDA-рецепторном комплексе (например, повышение аффинности агонистов глицинового участка) у крыс после процедуры неизбегаемого плавания одной из наиболее удачных экспериментальных поведенческих моделей депрессии (Nowak et al., 1995a).

Во-вторых, снижение высокоаффинного глицинчувствительного связывания конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов ( $[^3H]JCGP-39653$ ), а также аффинности агонистов глицинового стрихниннечувствительного участка NMDA-рецепторного комплекса в коре головного мозга, но не в гиппокампе, является одним из последствий длительного введения классических антидепрессантов (Paul et al., 1993; Nowak et al., 1996). Субхроническое (14 дней), но не острое введение 17 разных антидепрессантов, а также применение электросудорожной терапии вызывало адаптивные изменения в параметрах радиолигандного связывания с NMDA-рецепторным комплексом. В результате детального изучения этого феномена установлено, что изменения аффинности NMDA-рецепторного комплекса развиваются медленно, сохраняются некоторое время после прекращения введения препаратов, характеризуются четкой дозозависимостью и, по крайней мере для ряда антидепрессантов (например имипрамина), проявляются в основном в коре головного мозга (Skolnick et al., 1996). Аллостерический характер адаптивных изменений в NMDA-рецепторном комплексе подчеркивается отсутствием каких-либо существенных изменений в концентрации мРНК, несущих код различных субъединиц NMDA- (NR1, NR2A, NR2B и NR2C) и не-NMDA- (GluR1, GluR2, GluR3 и GluR4) подтипов глутаматных рецепторов, после длительного (до 32 дней) введения антидепрессантов (Oretti et al., 1994).

В целом, как известно, рецепторные и нейрохимические механизмы действия антидепрессантов весьма неоднородны и вероятность прямого взаимодействия с NMDA-рецепторами для антидепрессантов как фармакологического класса весьма низка. Однако для ряда антидепрессантов (имипрамина, дезипрамина, сетаптилина и в меньшей степени мапротилина, амитриптилина, лофепрамина) была обнаружена способность угнетать ионные трансмембранные токи через канал, ассоциированный с NMDA-рецептором (Tohda et al., 1995). Кроме того, имеются данные, что некоторые новые антидепрессанты (например тразодон) модулируют эффекты, опосредо-

ванные NMDA-рецепторами, путем стимуляции серотониновых рецепторов 2<sub>c</sub>-под-типа (Marcoli et al., 1998).

В-третьих, имеются данные о снижении высокоаффинного глицинчувствительного связывания [<sup>3</sup>H]CGP-39653 (но не аффинности глицина) во фронтальной коре самоубийц (Nowak et al., 19956). В другом аналогичном исследовании не было обнаружено существенных отличий в связывании [<sup>3</sup>H]дизоцилпина в мозге самоубийц по сравнению с контролем (ненасильственная смерть, нет депрессии в анамнезе), хотя была отмечена достоверная негативная корреляция между возрастом самоубийц и связыванием [<sup>3</sup>H]дизоцилпина во фронтальной коре (Holemans et al., 1993).

Известно, что длительное введение антагонистов NMDA-рецепторов (неконкурентных, конкурентных, глициновых, полиаминовых) приводит к снижению плотности β3-адренорецепторов в коре головного мозга у лабораторных грызунов, что является весьма характерным следствием повторных введений почти всех клинически эффективных антидепрессантов (Paul et al., 1992; Layer et al., 1995; Wedzony et al., 1995).

Антидепрессантные свойства неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (дизоцилпина), конкурентных антагонистов (AP-7, CGP-43487, CGP-39551, CGP-37849, CGP-40116), а также частичных агонистов глицинового участка (ACPC) эффективно выявляются при использовании различных экспериментальных моделей депрессии (Trullas, Skolnick, 1990; Maj et al., 19926; Papp, Moryl, 1993, 1994, 1996). Значительная часть данных получена с помощью моделирования поведенческих эффектов длительного (4-5 нед), но умеренного стрессирования (Papp, Moryl, 1993, 1994, 1996). В этой модели животные в течение длительного времени подвергаются воздействию разнообразных стрессирующих факторов, после чего отмечается снижение потребления приятного на вкус раствора сахарозы, что служит своего рода отражением состояния ангедонии и успешно компенсируется сочетанным применением антидепрессантов. Предполагается, что антидепрессантное действие антагонистов NMDA-рецепторов проявляется быстрее по сравнению с таковым классических антидепрессантов (Papp, Moryl, 1996).

Большое внимание уделяется вопросу о селективности и специфичности "антидепрессантной" активности антагонистов NMDA-рецепторов. Так, только неконкурентные антагонисты (МК-801/дизоцилпин) проявляли выраженную активность в ряде классических тестов, используемых для скрининга антидепрессантов: тесте подвешивания за хвост, тесте неизбежного плавания (Panconi et al., 1993). Однако этот эффект наблюдался при использовании препарата в дозах, введение которых сопровождалось значительной моторной стимуляцией. Кроме того, в других тестах (тестах с резерпином, апоморфином, йохимбином) были получены негативные результаты. В то же время CGP-40116, CGP-43487, CGP-37849, CGP-39551 обладают селективным (не связанным с изменением общей моторной активности) антидепрессантоподобным действием в тесте неизбежного плавания (Maj et al., 19926).

Действие ряда антагонистов NMDA-рецепторов характеризуется определенной зависимостью от процедуры теста (Moryl et al., 1993; Layer et al., 1995) и вида экспериментальных животных (Maj et al., 19926). Элипродил проявлял антидепрессантную активность в тесте неизбежного плавания, но не в тесте подвешивания за хвост (Layer et al., 1995). Низкоаффинный блокатор канала, ассоциированного с NMDA-рецептором, мемантин проявляет селективные (т. е. не связанные с общей локомо-

**Таблица 2.5.** Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов при депрессивных расстройствах

Терапевтическая активность	Канальные блокаторы	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Собственная	+/-	+	+	+/-
В сочетании с традиционными антидепрессантами	+	+	?	?

торной стимуляцией) антидепрессантные свойства в тесте неизбежного плавания, но не на модели гипотермии, вызванной резерпином (Mogyl et al., 1993).

Эффективность сочетанного введения антагонистов NMDA-рецепторов с антидепрессантами еще недостаточно изучена (табл. 2.5). Известно, что МК-801 усиливает действие таких антидепрессантов, как имипрамин, циталопрам, миансерин, флуоксетин, оксапропилин, в тесте неизбежного плавания (Maj et al., 1992a). Более того, локомоторная стимуляция, вызванная введением антагонистов NMDA-рецепторов, усиливается, например, флуоксетином (Maj et al., 1996). В то же время дизодипин снижает антидепрессантную активность имипрамина при сочетанном введении. Кроме того, он ослабляет способность имипрамина предотвращать развитие "выученной беспомощности" у крыс (Meloni et al., 1993), а также вызываемые имипрамином гиперчувствительность к квинпиролу и снижение функции (3-адренорецепторов (De Montis et al., 1993).

Наличие антидепрессантной активности у антагонистов AMPA-рецепторов исследовано мало, хотя получены данные, что антагонисты AMPA-рецепторов (ГЯКИ-52466) могут, не обладая собственной антидепрессантной активностью, усиливать действие конкурентного антагониста NMDA-рецепторов CGP-37849 (Maj et al., 1995).

## 2.5. Анксиолитические свойства

Миндалевидный комплекс — одна из основных структур головного мозга, участвующих в выработке и воспроизведении эмоциональных реакций. Точнее, эта область мозга наиболее важна для "эмоциональной" памяти (Davis, 1997, 1998). Эфферентные проекции, посылаемые от миндалины в зоны, ответственные за сопряжение с моторными реакциями (т. е. собственно с внешними проявлениями эмоций), используют глутамат в качестве нейромедиатора. Именно поэтому введение антагонистов глутаматных рецепторов позволяет моделировать эмоциональные реакции и, в частности, контролировать патологически усиленные формы эмоционального поведения (страх, тревога).

Анксиолитические свойства фармакологических средств традиционно выявляют, используя стандартный набор экспериментальных процедур. Наличие таких свойств у антагонистов NMDA-рецепторов было установлено с помощью различных моделей на мышах, крысах, голубях (Wiley, Balster, 1993; Wiley, 1997). Анксиолитическое действие оказывают также антисмысловые олигонуклеотиды, специфичные для субъединицы NR1 NMDA-рецепторов (т. е. нарушение экспрессии ключевого белка рецепторного комплекса; Zapata et al., 1997).

Однако в последние годы интерес к "анксиолитическим" свойствам антагонистов NMDA-рецепторов угас ввиду сомнений по поводу специфичности их действия, а также из-за неоднозначных и трудно согласуемых результатов, полученных на разных моделях (см., например, Wiley et al., 1998). Поэтому следует более подробно остановиться на результатах, полученных с помощью основных типов экспериментальных методик.

**"Конфликтные" методики** основаны на использовании инструментального (оперантного) поведения как объекта действия исследуемых веществ (см., например, Cook, Davidson, 1973). Несмотря на обилие методических подходов, можно выделить несколько объединяющих их черт. Субъекты эксперимента имеют ограниченный доступ к первичным подкрепляющим агентам (вода, пища), и для того, чтобы получить к ним доступ во время эксперимента, они должны произвести требуемую инструментальную (оперантную) реакцию (например нажать на педаль). Типичная методика имеет два компонента: "ненаказуемый" (инструментальная реакция подкрепляется) и "наказуемый" (инструментальная реакция подкрепляется одновременно с умеренной электрической болевой стимуляцией). Общая частота инструментальной реакции во время "наказуемого" ("конфликтного") компонента обычно ниже, чем во время "ненаказуемого" компонента. Введение анксиолитических средств в дозах, не изменяющих поведение в "ненаказуемые" отрезки эксперимента, довольно селективно повышает частоту инструментальной реакции во время "наказуемого" компонента.

При использовании "конфликтных" моделей все исследованные к настоящему времени конкурентные NMDA-антагонисты избирательно усиливали только "наказуемое" поведение (табл. 2.6; Bennett, Amrick, 1986, 1987; Bennett et al., 1989; Koek, Colpaert, 1991; Wiley et al., 1992; Jessa et al., 1996; Przegalinski et al., 1996; Wiley et al., 1998). В целом по выраженности "антиконфликтного" действия данные вещества уступали бензодиазепинам (Wiley et al., 1992, см. однако Bennett et al., 1989; Wiley et al., 1998). Определенное клиническое значение может иметь тот факт, что при повторном введении этих веществ не наблюдается толерантности к "антинаказующему" действию (Wiley et al., 1992; Willetts et al., 1993).

Накопленные многочисленные данные о влиянии неконкурентных ("канальных") антагонистов NMDA-рецепторов на "наказуемое" поведение довольно противоречивы. Методологических особенностей едва ли достаточно, чтобы прояснить ситуацию. Например, согласно одному из сообщений, фармакологически очень близкие вещества — фенциклидин и дизоцилпин — по-разному влияли на "наказуемое" поведение на одной и той же экспериментальной модели (Sanger, Jackson, 1989).

**Таблица 2.6.** Анксиолитическая активность антагонистов NMDA-рецепторов

Экспериментальная модель	Канальные блокаторы <sup>1</sup>	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
"Конфликтные" методики	+	+	-	-
"Неконфликтные" методики	+	+	+/-	+/-

<sup>1</sup> За исключением низкоаффинных блокаторов типа мемантина.

Очевидно, существенную роль играют фармакокинетические факторы. Например, было показано, что дизоцилпин усиливает "наказуемое" поведение у крыс при введении за 2 ч и более перед тестированием, но не ранее (Clineschmidt et al.; 1982, см. однако, Sanger, Jackson, 1989; Kuribara et al., 1990).

Большинство данных (за исключением Chait et al., 1981; Porter et al., 1989) свидетельствует о том, что каналные блокаторы NMDA-рецепторов уступают бензодиазепинам и барбитуратам по силе "антиконфликтного" действия (Wenger, 1980; Sanger, Jackson, 1989). Усиление "наказуемого" поведения под влиянием каналных блокаторов коррелирует с их сродством к фенциклидиновому месту связывания в канале NMDA-рецепторного комплекса, а также с их способностью вызывать фенциклидиноподобные дискриминативные стимульные эффекты (Porter et al., 1989; McMillan et al., 1991).

Несмотря на наличие анксиолитического действия конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов у грызунов и голубей, этот эффект не был обнаружен при использовании CPP и NPC-12626 у белых обезьян (Mansbach et al., 1991). Следует отметить, что подобная видоспецифичность анксиолитического действия ранее наблюдалась для буспирона (McCloskey et al., 1987). Подобно конкурентным антагонистам, каналные блокаторы не обладают активностью на "конфликтных" моделях у белых обезьян (Mansbach et al., 1991).

Низкоаффинные каналные блокаторы, глициновые и полиаминовые антагонисты не проявляют активность при использовании "конфликтных" методик (Sanger, Jackson, 1989; Коек, Colpaert, 1991; Karcz-Kubicha et al., 1997; Wiley et al., 1998; см., однако, Przegalinski et al., 1996; Kotlinska, Liljequist, 1998).

"Неконфликтные" методики. Широко используются тесты: "крестообразный лабиринт", тест парного взаимодействия, тест "четырёх площадок", а также ультразвуковая вокализация у крысят, изолированных от матери. Применение "крестообразного лабиринта" основано на том, что крысы или мыши, помещенные в незнакомую обстановку (лабиринт), проводят большую часть теста в "закрытых" рукавах лабиринта; при этом анксиолитический эффект оценивается по выходу животных на открытые участки лабиринта. В тесте парного взаимодействия исследуется поведение животного ("интродера") на территории незнакомого "резидента". Усиление "социальной" активности "интродера" без сопутствующих изменений общей двигательной активности рассматривается как анксиолитический эффект. В тесте "четырёх площадок" переход субъекта с одной площадки на другую приводит к электроболевному раздражению. Анксиолитическое действие исследуемых веществ выражается в более частом пересечении субъектом линий, разделяющих экспериментальную арену на четыре равных по площади квадрата.

Конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов увеличивают время пребывания в "открытых" рукавах "крестообразного лабиринта" (Stephens et al., 1986; Dunn et al., 1989; Guimaraes et al., 1991; Wiley et al., 1995; Karcz-Kubicha et al., 1996), усиливают социальное взаимодействие в тесте "интродер-резидент" (Dunn et al., 1989), повышают частоту наказуемых переходов в тесте "четырёх площадок" (Stephens et al., 1986; Stephens, Andrews, 1988) и уменьшают ультразвуковую вокализацию у крысят, изолированных от крыс-матерей (Winslow et al., 1990; Kehne et al., 1991).

Низкая активность некоторых конкурентных антагонистов (AP-5, AP-7) в значительной мере определяется недостаточным проникновением их через гематоэнцефалический барьер (Chapman et al., 1983); конформационно более жесткие аналоги CGS-

19755 и CPP характеризуются более высокой активностью, сравнимой с действием диазепама (Bennett et al., 1989). Введение AP-7 в дорсальную часть околосредоводящего серого вещества уменьшает анксиогенные свойства "открытых" рукавов крестообразного лабиринта. Опираясь на эти данные, некоторые исследователи указывают на околосредоводящее серое вещество как на один из возможных медиаторов анксиолитического действия антагонистов NMDA-рецепторов (Guimaraes et al., 1991; см. также De Souza et al., 1998). Другим фармакокинетическим фактором, влияющим на анксиолитическую активность антагонистов NMDA-рецепторов, является путь введения веществ. Так, CGS-19755 оказывает "антиконфликтное" действие после внутрибрюшинного, но не перорального введения (Bennett et al., 1990). Стереоселективность эффектов конкурентных NMDA-антагонистов была целью изучения лишь в одном исследовании, выявившем более высокую активность D-изомера AP-7 по сравнению с рацематом в тесте "четырёх площадок" (Stephens, Andrews, 1988). Сравнительное изучение "антиконфликтного" действия конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов показывает, что активность соединений коррелирует со сродством к NMDA-рецептору (Lehmann et al., 1988; Willetts, Balster, 1989; Koek, Colpaert, 1991).

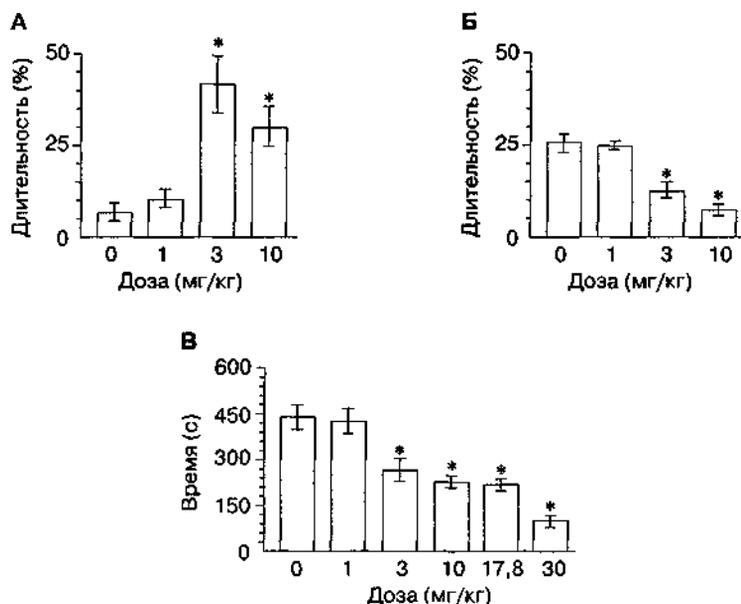
Из представителей неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов наиболее активно изучалось на "неконфликтных" моделях действие дизоцилина. Анксиолитическая активность дизоцилина была обнаружена в тестах парного взаимодействия (Dunn et al., 1989), ультразвуковой вокализации изолированных крысят (Winslow et al., 1990; Kehne et al., 1991), в "крестообразном лабиринте" (Dunn et al., 1989; Fraser et al., 1996; Karcz-Kubicha et al., 1996), но не в тесте "четырёх площадок" (Stephens, Andrews, 1988). Наличие анксиолитической активности у низкоаффинных блокаторов мемантина и амантадина не подтверждено (Karcz-Kubicha et al., 1997).

Антагонисты (производные кинуреновой кислоты, ACEA-1021, L-701,324 и др.) и частичные агонисты (НА-966, АСРС), действующие на глициновый участок, обладают активностью на "неконфликтных" моделях у грызунов (Trullas et al., 1989; Winslow et al., 1990; Kehne et al., 1991; Wiley et al., 1995; Baron et al., 1997; Moraes Ferreira et al., 1997; Kotlinska, Liljequist, 1998). Однако есть также информация, что анксиолитическая активность глициновых антагонистов не коррелирует со связыванием с рецептором (Karcz-Kubicha et al., 1996). Метаболический предшественник кинуреновой кислоты индол-3-пировиноградная кислота при системном введении также оказывает анксиолитическое действие в "крестообразном лабиринте" (Lapin, Politi, 1993).

В отношении полиаминовых антагонистов сведения в целом очень противоречивые. Была продемонстрирована анксиолитическая активность ифенпродила на моделях ультразвуковой вокализации изолированных крысят (Winslow et al., 1990) и "крестообразного лабиринта" (Fraser et al., 1996). Однако этот эффект, очевидно, связан со способностью ифенпродила вызывать высвобождение эндогенных пуринов, а не с функциональным антагонизмом к NMDA-рецепторам (Fraser et al., 1996). Такое заключение частично основывается на наличии аверсивно-мотивационных свойств у других полиаминовых антагонистов элипродила<sup>1</sup> (Sukhotina et al., 1998) и ифенпродила (условнорефлекторная вкусовая аверсия; Jackson, Sanger, 1989).

---

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. А. Сухотиной и Е. А. Блохиной.



**Рис. 2.1.** Аверсивно-мотивационные свойства антагониста полиаминового участка NMDA-рецептора элипродила (беспородные мыши). А. Влияние элипродила на защитное поведение (тест "резидент-интродер"). Б. Влияние элипродила на общительность (тест "резидент-интродер"). В. Условная реакция избегания места, ассоциированного с инъекциями элипродила (мыши). \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с группами животных, получавших растворитель вместо элипродила

На рис. 2.1 показано, что сочетание инъекций элипродила с посадкой в один из двух отсеков "челночной" камеры приводит к формированию условной реакции избегания места, ассоциированного с введением элипродила. Более того, введение элипродила значительно снижает общительность и повышает выраженность защитных форм поведения.

Анксиогенное действие элипродила может быть не связано с NMDA-рецепторным комплексом, так как другой NMDAR2B-антагонист CP-101,606 не обладает подобными свойствами (собственные неопубликованные данные). При этом не следует забывать, что фенциклидиноподобные каналные блокаторы в высоких дозах также вызывают реакцию избегания места (Acquas et al, 1989; Sufka, 1994; Kitaichi et al, 1996a).

**Дискриминативные стимульные свойства.** Изучение дискриминативных стимульных свойств конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов не дало однозначных свидетельств о наличии анксиолитической активности у соединений этого класса. В отличие от бензодиазепинов конкурентные NMDA-антагонисты не блокируют стимульные свойства таких анксиогенов, как пентилентетразол и этиловый эфир р-карболина (Liebman, Bennett, 1988; Stephens et al., 1986; Woods et al., 1988). Более того, у крыс, обученных отличать стимульные свойства диазепама или анксиоселективного соединения CGS-9896 от таковых растворителя, конкурентные NMDA-антагонисты в умеренных нетоксичных дозах не вызывали изменение поведения, на-

блодаемого при введении диазепама или CGS-9896 (Bennett, Amrick, 1986; Liebman, Bennett, 1988). В то же время получены данные о наличии у конкурентных NMDA-антагонистов NPC-12626 и CPP пентобарбиталоподобных стимульных свойств (Willetts, Balster, 1989a; Willetts et al., 1991).

Интересно отметить, что дискриминативные стимульные свойства NMDA имеют много общего с таковыми ряда классических анксиогенов (Woods et al., 1988; Grech et al., 1993), что еще раз подчеркивает возможность участия NMDA-рецепторного комплекса в анксиогенезе. В целом, хотя перспективы клинического применения антагонистов NMDA-рецепторов как анксиолитических средств весьма сомнительны, анксиолитический потенциал, возможно, значительно облегчит их внедрение в других областях. Например, антагонисты NMDA-рецепторов эффективно купируют соматические, вегетативные и поведенческие проявления лекарственных абстинентных синдромов (см. гл. 4), в том числе тревожные состояния и реакции страха (например для синдрома отмены бензодиазепинов — Tsuda et al., 19986).

## 2.6. Боль и хронические болевые синдромы

### 2.6.1. NMDA-рецепторы и физиологические механизмы болевой чувствительности

Глутаматергическая система играет важную роль в восприятии сенсорной информации различной модальности. Глутаматергические синапсы опосредуют проведение импульсов, связанных с передачей обонятельных, вестибулярных, зрительных, тактильных и других сигналов (Greenamyre et al., 1984; Mayer, Westbrook, 1987; Yaksh, 1989; Willis, Coggeshall, 1991; Smith, Darlington, 1996). Глутаматные рецепторы, и в частности NMDA-подтип, присутствуют во всех структурах и областях ЦНС, ответственных за реагирование на болевую стимуляцию. Кроме того, в последние годы стала появляться информация, свидетельствующая о том, что периферические глутаматные рецепторы могут также непосредственно участвовать в генезе болевых реакций (например воспалительной природы; Carlton, Coggeshall, 1999).

#### 2.6.1.1. Спинальные механизмы болевой чувствительности

За последние 20 лет накоплено большое количество экспериментальных данных, указывающих на то, что глутамат является одним из основных медиаторов болевой чувствительности на спинальном уровне (Curtis, Watkins, 1960; Johnson, 1978; Davies, Watkins, 1983; Salt, Hill, 1983; Mayer, Westbrook, 1987; Dickenson et al., 1997). Авторадиографическими методами была выявлена преимущественная локализация глутаматных рецепторов в задних рогах спинного мозга (Greenamyre et al., 1984). Значительная концентрация глутамата отмечена в спинномозговых ганглиях, задних корешках, в первом и втором слое задних рогов (Willis, Coggeshall, 1991). С использованием электрофизиологических методов было установлено, что большинство нейронов, возбуждающихся при ионофоретическом подведении глутамата и других возбуждающих аминокислот, находится именно в пределах первого и второго слоев задних рогов (Schneider, Perl, 1985; Yoshimura, Jessel, 1990). Стимуляция С-волокон приводит к активации нейронов первого и второго слоев задних рогов, и эта активация блокируется глутаматными антагонистами (Schouenborg, Sjolund,

1986). Однако есть также данные о существовании популяции нейронов, активируемых глутаматом, и в глубоких слоях задних рогов (King et al., 1988).

В пользу существования эндогенной глутаматергической системы контроля боли на спинальном уровне говорит также увеличение внеклеточного содержания глутамата после болевой стимуляции (Skilling et al., 1988). Дорсальная ризотомия не изменяет концентрации глутамата в задних рогах спинного мозга (Willis, Coggeshall, 1991), хотя приводит к торможению высвобождения и обратного захвата глутамата (Aanonsen, Wilcox, 1987).

Глутамат, являясь агонистом для глутаматных рецепторов всех подтипов, обнаруживает и более широкие свойства. Выявлению роли глутаматных рецепторов отдельных подтипов посвящено большое количество исследований (Salt, Hill, 1986; Headley et al., 1987; Yaksh, 1989; Dickenson, Sullivan, 1990; Tolle et al., 1990; Raigorodsky, Urea, 1990; Dougherty, Willis, 1991; Ren et al., 1992; Dickenson et al., 1997). Лиганды NMDA-рецепторов модулируют ответы глубоких слоев на стимуляцию афферентных волокон с малым диаметром (С-волокна). Мишенью для веществ, действующих на He-NMDA-рецепторы, являются нейроны всех слоев, отвечающих на стимуляцию А $\beta$ - и С-волокон (Dickenson, Sullivan, 1991; Dickenson et al., 1997). Сеть спинальных промежуточных нейронов предпочтительно использует NMDA-подтип глутаматных рецепторов (Willis, Coggeshall, 1991).

Несмотря на установленную полимодальность большинства А $\beta$ - и С-афферентов (Lynn, Carpenter, 1982), с передачей информации от специфических ноцицепторов связывают именно NMDA-, а не He-NMDA-рецепторы (Morris, 1984; Dougherty, Willis, 1991). Кроме того, предполагается, что NMDA-рецепторы вовлечены в полисинаптическое проведение сигналов, а He-NMDA-рецепторы — в моносинаптическое (Dickenson, Sullivan, 1990; Willis, Coggeshall, 1991). При этом NMDA-рецепторы расположены на интернейронах второго порядка, активируемых при стимуляции волокон А- и С-типов, в то время как He-NMDA-рецепторы находятся в первичных синапсах афферентов (Davies, Watkins, 1983). Блокада NMDA-рецепторов *in vivo* (Raigorodsky, Urea, 1990) и *in vitro* (Jeftinija, 1989) подавляет проведение ноцицептивной информации, передаваемой через волокна малого диаметра. NMDA-рецепторы в большей степени, чем He-NMDA-подтипы, задействованы в передаче информации в передних рогах спинного мозга и, следовательно, в сегментарной регуляции моторной функции (Headley et al., 1987a).

Существует значительное количество электрофизиологических, биохимических и поведенческих свидетельств в пользу вовлечения глутаматных рецепторов в регуляцию болевой чувствительности на спинальном уровне (Cahusac et al., 1984; Morris, 1984; Salt, Hill, 1986; Aanonsen, Wilcox, 1987; Davies et al., 1988; Urea, Raigorodsky, 1988; Yaksh, 1989; Dickenson, Sullivan, 1990; Haley et al., 1990; Raigorodsky, Urea, 1990; Dougherty, Willis, 1991; Kehl et al., 1991; Woolf, Thompson, 1991; Ren et al., 1992; Dickenson et al., 1997). Так, интратекальное введение большинства агонистов глутаматных рецепторов (например NMDA) крысам и мышам вызывает снижение болевых порогов с такими характерными поведенческими коррелятами, как, например, вокализация, поведение "самокусания" (Aanonsen, Wilcox, 1987; Raigorodsky, Urea, 1987, 1990; Urea, Raigorodsky, 1988; Yaksh et al., 1999).

В зависимости от дозы и времени после интратекального введения для некоторых агонистов (например для NMDA) отмечалась двухфазность эффекта: вначале воз-

никала гипералгезия, которая сменялась гипоалгезией (Raigorodsky, Urea, 1987; Kolhekar et al., 1997). Существует несколько возможных объяснений этого феномена. С одной стороны, при длительной стимуляции NMDA-рецепторов возникает постдеполяризационная депрессия, которая может затруднять проведение импульсов через глутаматергические синапсы (McLennan, Liu, 1981; Reet et al., 1983). С другой стороны, введение агониста может запускать дополнительные механизмы за счет косвенной (непрямой) модуляции других рецепторов или нейромедиаторных систем (Morari et al., 1991; и др.). Например, повышение болевых порогов во второй фазе спинального действия NMDA блокируется налоксоном, метизергидом, фентоламином, что подтверждает участие других медиаторных систем в реализации гипоалгетического эффекта NMDA (Kolhekar et al., 1997). Однако следует отметить, что как гипералгезия, так и гипоалгезия, вызываемые NMDA, опосредованы стимуляцией NMDA-рецепторов, так как сочетанное введение антагонистов NMDA-рецепторов полностью блокировало оба эффекта агониста. Поэтому было высказано предположение, что вторая фаза действия NMDA является результатом взаимодействия с сегментарными ингибиторными системами (возможно, за счет высвобождения эндогенных опиоидов).

Учитывая то, что интратекальное введение агонистов глутаматных рецепторов приводит к развитию псевдоболевого синдрома, неудивительно, что глутаматные антагонисты дают противоположный эффект, повышая пороги болевого реагирования. Причем этот эффект скорее всего независим от вызываемых этими веществами моторных расстройств, так как анальгетическое действие глутаматных антагонистов проявляется в тестах, не зависящих от состояния моторной функции (Cahusac et al., 1984).

В многочисленных исследованиях установлено, что глутаматные рецепторы опосредуют ответ на термическую, механическую, ишемическую боль (Salt, Hill, 1986; Raigorodsky, Urea, 1987, 1990; Sher, Mitchell, 1990; Tolle et al., 1990; Dougherty, Willis, 1991; Dickenson et al., 1997). Антагонисты NMDA-рецепторов при интратекальном введении повышают пороги болевого реагирования в тестах термической и механической боли (Salt, Hill, 1983; Cahusac et al., 1984; Aanonsen, Wilcox, 1987; Raigorodsky, Urea, 1990). Анальгетическое действие фенциклидиноподобных канальных блокаторов на моделях термической боли не всегда очевидно при интратекальном введении этих веществ (Nasstrom et al., 1993b), так как они способны быстро распространяться от места введения и, следовательно, иметь дополнительные мишени действия (Nasstrom et al., 1993a). Более того, есть основания полагать, что анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов в тестах, основанных на термически индуцированной боли, весьма ограничена (Salt, Hill, 1983; Tolle et al., 1990; Yaksh et al., 1999).

Как известно, периферическая болевая стимуляция приводит к экспрессии протоонкогена *c-fos* в нейронах спинного мозга. Индукция синтеза *c-fos* предотвращается опиатным анальгетиком морфином, что коррелирует с болеутоляющим действием этого вещества (Tolle et al., 1990; Gogasetal., 1991). Антагонисты NMDA-рецепторов подавляют экспрессию *c-fos*, вызванную химическим (инъекция формалина в заднюю лапу), но не термическим болевым стимулом (Tolle et al., 1990; Kehl et al., 1991). Подобная диссоциация болевых стимулов по чувствительности может объясняться различными паттернами экспрессии протоонкогенов в ответ на разные стимулы

и, соответственно, различной фармакологической чувствительностью этого феномена (Morgan, Curran, 1991).

Большое значение имеет участие глутаматергической передачи в процессах длительного болевого реагирования, а именно — в регуляции восприятия боли, индуцированной химически или возникающей после повреждения нерва. Установлено, что антагонисты NMDA-рецепторов (в большей степени, чем не-NMDA рецепторов) эффективно ослабляют химически индуцированное "болевое" поведение, характеризующееся видимыми элементами аутоагрессии — самокусание, чесание и др. (KeBl et al., 1991; Ren et al., 1992). Химически вызванное болевое раздражение приводит к быстрой активации NMDA-рецепторов, которая сохраняется длительное время (около 1 ч). Наблюдающаяся при этом повышенная активность глубоких слоев задних рогов не уменьшается при отсроченном (после химического раздражения) применении антагонистов NMDA-рецепторов или местного анестетика (лигнокаин). Эти результаты указывают на то, что NMDA-рецепторы вовлечены в механизмы быстрого и пролонгированного реагирования на химический ноцицептивный стимул (Haley et al., 1990).

Одной из проблем, связанных с хронической болью, является феномен центральной сенситизации. Возможны две причины гипералгезии, возникающей после периферической травмы: увеличение чувствительности первичных афферентных ноцицепторов, расположенных вблизи от места повреждения (периферическая сенситизация), и увеличение возбудимости нейронов соответствующего отдела спинного мозга (центральная сенситизация) (Woolf, Thompson, 1991; Yaksh et al., 1999). Центральная сенситизация запускается через высокопороговые ноцицептивные афферентные входы и проявляется длительным снижением болевых порогов. Предполагают, что центральная сенситизация возникает в результате временной суммации медленных синаптических потенциалов. Рядом авторов установлено, что возникновение и поддержание состояния центральной сенситизации — NMDA-зависимые процессы (Davies, Lodge, 1987; Dickenson, Sullivan, 1991; Dougherty, Willis, 1991; Dubner, 1991; Woolf, Thompson, 1991; Willis, 1993; Dickenson et al., 1997). Более того, в механизме возникновения центральной сенситизации задействованы нейроны глубоких слоев задних рогов, активность которых регулируется NMDA- (но не не-NMDA) подтипами глутаматных рецепторов (Davies, Watkins, 1983; Schouenborg, Sjolund, 1983; Davies, Lodge, 1987). Возможно, что в основе центральной сенситизации лежит явление, аналогичное долговременной потенциации, которая характерна для многих структур мозга, зависима от NMDA-рецепторов и считается электрофизиологическим коррелятом синаптической пластичности (Svendsen et al., 1998, 1999).

Феномен центральной сенситизации ответственен за ложноположительные результаты при исследовании влияния различных веществ на активность нейронов спинного мозга, вызванную острой болевой стимуляцией. Хартелл и Хэдди (Kartell, Headley, 1996) показали отсутствие достоверных антиноцицептивных эффектов при введении антагонистов NMDA-рецепторов бодрствующим животным и животным, находящимся под анестезией после незначительного хирургического вмешательства. Однако более серьезная хирургическая процедура с большим объемом поврежденных тканей способствовала появлению у антагонистов NMDA-рецепторов анальгетической активности.

Дикенсон и Салливан (Dickenson, Sullivan, 1990) отмечают функциональный характер взаимодействия глутаматных рецепторов с процессами, лежащими в основе центральной сенситизации. Свои выводы они основывают на том, что аналогичный феномен в желатинозной субстанции усиливается под действием антагонистов NMDA-рецепторов. Сегментарная гиперреактивность возникает также после субарахноидального применения стрихнина, бихукуллина, простагландинов  $E_2$  и  $E_{2a}$  и после транзиторной ишемии спинного мозга, в результате чего усиливается поведенческое и вегетативное реагирование на легкое тактильное раздражение. Это явление (аллодиния) блокируется антагонистами глутаматных рецепторов различных подтипов (Yaksh, 1989; Hao et al, 1996; Minami et al, 1999; Dickenson et al., 1997).

В целом, возникновение центральных гипералгетических состояний можно представить следующим образом. После повреждения периферической ткани возбуждающие нейротрансмиттеры (например глутамат и субстанция P), действуя через NMDA- и нейрокининовые NK1-рецепторы, запускают несколько каскадных процессов с высвобождением оксида азота, продуктов циклооксигеназной активности и с активацией некоторых киназ. Спинальный диализ подтверждает высвобождение возбуждающих аминокислот и простаноидов. Нейрокининовые и глутаматные (NMDA- и *ne*-NMDA-подтипы) рецепторы повышают высвобождение простагландинов  $E_2$ . Спинальные простагландины способствуют дальнейшему высвобождению аминокислот и пептидов. Активация  $\alpha/6$ - и  $ss_2$ -рецепторов и рецепторов нейропептида Y предотвращает высвобождение аминокислот и пептидов из первичных афферентов и способна блокировать острую и хроническую боль (Yaksh et al., 1999). Блокада NMDA-рецепторов не должна оказывать значимого воздействия на острую боль, так как эти рецепторы не обнаруживаются постсинаптически в синапсах, образованных первичными афферентами и нейронами широкого динамического диапазона.

При хронической боли развивается гиперактивность как пре- (первичные афференты), так и постсинаптических (синапсы, образованные нейронами второго порядка и нейронами широкого динамического диапазона) NMDA-рецепторов (рис. 2.2). Причина развития этой гиперактивности скорее всего заключается в продолжительном повышении внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , активации  $Ca^{2+}$ -зависимых протеинкиназ, которые фосфорилируют NMDA-рецептор, снижают магниевый блок (Mayer et al., 1999).

Особый интерес представляет взаимодействие системы возбуждающих аминокислот с другими медиаторными системами. Так, было показано, что ионофоретическая аппликация NMDA в комбинации с субстанцией P или кальцитонин-подобным пептидом приводит к сенситизации спинальных ответов на химическое и механическое болевое раздражение (Murase et al., 1989; Dougherty, Willis, 1991). Сочетанное введение глутаматонегативных веществ усиливает антиноцицептивное действие антагонистов тахикининовых ККГрецепторов (Seguin, Millan, 1994). Данные о сосуществовании специфических мест связывания NMDA и субстанции P, а также об участии NMDA-рецепторов в регуляции высвобождения субстанции P указывают на возможную физиологическую роль подобных взаимодействий (De Biasi, Rustioni, 1988; Liu et al., 1997). Кроме того, предполагается, что ГАМКергическая система тонически ингибирует эффекты, опосредованные активацией NMDA-рецепторов (Aanonsen, Wilcox, 1989; Raigorodsky, Urea, 1990). В то же время, глутаматные рецепторы пресинаптически регулируют высвобождение ГАМК и могут таким образом



Рис. 2.2. Схематическое изображение проекций, получаемых нейронами широкого динамического диапазона, на которые конвергируют первичные афференты различной модальности, включая ноцицептивные А $\beta$ - и С-волокна. На схеме не отражены тахикининовые рецепторы и совместное высвобождение субстанции Р и глутамата из пресинаптических терминалей ноцицептивных входов. Тормозные влияния оказывают ГАМК и пресинаптические опиатные рецепторы ( $\mu$ -ОР). Возбуждающие влияния опосредованы NMDA- и не-NMDA-подтипами глутаматных рецепторов

осуществлять "ауторегулирование" собственных возбуждающих влияний (Drejer et al, 1987; Perouansky, Grantyn, 1990).

Баланс возбуждающих и тормозных влияний могут нарушить изменения в любом компоненте системы регуляции ноцицептивных входов. Помимо уже упомянутой роли NMDA-рецепторов в возникновении состояний центральной сенситизации, следует указать на значение ингибиторных систем в развитии этого явления. Фармакологическая блокада спинальных ГАМК-рецепторов усиливает гипералгезию при болевом синдроме нейропатической природы (Yamamoto, Yaksh, 1992a).

Отдельно рассмотрим взаимодействие глутамат- и опиоидергических систем. В ряде исследований выявлено, что активация  $\mu$ -опиатных рецепторов приводит к ослаблению мембранных эффектов возбуждающих аминокислот. Так,  $\mu$ -опиатный агонист DAMGO в большей степени уменьшает возбуждение спинальных нейронов I—IV слоев задних рогов, вызванное NMDA, чем аналогичное возбуждение, вызванное AMPA (Lei, Wilcox, 1990; Kolaj et al., 1993). Морфин противодействует нейрональному возбуждению сенсорных нейронов V слоя заднего рога спинного мозга, вызванному локальной аппликацией глутамата (Zieglgansberger, Satoh, 1975; Dostrovsky, Pomeranz, 1976; Belcher, Ryall, 1978). Причем данный эффект морфина чувствителен к налоксону, т. е. опосредован опиатными рецепторами. При сочетанном интратекальном введении с морфином глутаматные антагонисты оказывают потенцирующее действие в отношении морфиновой анальгезии (Chapman, Dickenson, 1992). Антагонисты NMDA-рецепторов значительно усиливают блокирующее действие морфина на медленные электрические потенциалы передних рогов, вызванные стимуляцией задних рогов (Feng, Kendig, 1996). Возможно, что опиаты и возбуждающие аминокислоты взаимодействуют через общую конвергентную систему вторичных посредников, которыми могут быть как  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфоинозитолы, так и циклические нуклеотиды (Levy et al., 1981). Однако Риверос и Оррего (Riveros, Orrego, 1986)

установили, что трансмембранный кальциевый ток, вызванный NMDA, не блокируется морфином.

В то же время спинальное гипоалгетическое действие глутаматных антагонистов достоверно ослабевает при сочетанном введении с опиатными антагонистами (Nasstrom et al., 19936). Кроме того, существует корреляция между вызываемой морфином активацией нисходящих тормозных влияний и способностью этого вещества при внутрижелудочковом введении ослаблять ноцицептивное поведение, возникающее вследствие интратекального введения агонистов глутаматных рецепторов (DeLander, Wahl, 1989; 1991; Jensen, Yaksh, 1989). Исходя из сказанного можно предположить, что глутаматные рецепторы модулируют спинальное действие морфина за счет взаимодействия с нисходящими тормозными влияниями.

### **2.6.1.2. Супраспинальные механизмы болевой чувствительности**

Глутаматергическая система участвует в эндогенных механизмах регуляции болевой чувствительности не только на спинальном, но и на супраспинальном уровне. Мишенью для действия возбуждающих аминокислот на супрасегментарном уровне является центральное околоспинальное вещество (ЦОВ), откуда через большое ядро шва (БЯШ) в составе заднелатерального канатика идут нисходящие серотонинергические пути в спинной мозг (Behbehani, Fields, 1979). Связь между ЦОВ и БЯШ, установленная авторадиграфически, имеет глутаматергическую природу (Wiklund et al., 1988). В электрофизиологических исследованиях выявлено, что локальная аппликация глутамата в ЦОВ приводит к повышению активности нейронов БЯШ (Behbehani, Fields, 1979). Большинство исследователей считает, что возбуждающие влияния ЦОВ на БЯШ опосредованы глутаматными рецепторами, однако в отношении того, какие конкретно подтипы рецепторов задействованы в этом процессе, мнения ученых расходятся (Headley et al., 1987a; Wiklund et al., 1988; Jensen, Yaksh, 1992a). Инъекции возбуждающих аминокислот в ЦОВ приводят к выраженной анальгезии (Behbehani, Fields, 1979; Jacquet, 1988; Gold et al., 1990). Этот эффект возбуждающих аминокислот опосредован специфическими рецепторами, так как блокируется глутаматными антагонистами (Jacquet, 1988). Более того, локальная инъекция неспецифического возбуждающего вещества хлорида калия не вызывает повышения болевых порогов (Urea et al., 1980). Гипоалгетический эффект локального введения возбуждающих аминокислот в ЦОВ блокируется перерезкой заднелатерального канатика, а также разрушением БЯШ. Микроаппликация морфина в ЦОВ также усиливает нейронную активность в БЯШ и оказывает анальгетическое действие. Сочетанное введение в ЦОВ NMDA с морфином усиливает анальгетическое действие последнего за счет суммации эффектов (Behbehani, Fields, 1979; Jacquet, 1988). В то же время, пролонгированная болевая стимуляция увеличивает активность NMDA-рецепторов и повышает экспрессию мРНК для субъединицы NMDAR1 (Renno, 1998).

Анальгезию, возникающую после электрической стимуляции ЦОВ, также предотвращают с помощью антагонистов глутаматных рецепторов, вводимых как системно, так и локально в ЦОВ, БЯШ. Более того, антагонисты глутаматных рецепторов уменьшают анальгетический эффект локального введения морфина в ЦОВ и анальгезию, вызванную стрессом (Behbehani, Fields, 1979; Aimone, Gebhart, 1986,

Jacquet, 1988; Siegfried, Nunes de Souza, 1989; Lipa, Kavaliers, 1990; Suh et al., 1994). После болевой стимуляции концентрация глутамата в ЦОВ снижается, а предварительное введение морфина увеличивает концентрацию глутамата. При этом отмечено, что анальгетический эффект возбуждающих аминокислот не опосредован опиатергическими системами (Behbehani, Fields, 1979), хотя системное введение опиатного антагониста налоксона блокирует анальгезию при локальном введении глутамата (Urea et al., 1980). Вместе с тем на модели анальгезии, вызванной локальным введением возбуждающих аминокислот, для морфина и налоксона выявлен неопиатный компонент регуляции болевой чувствительности (Behbehani, Fields, 1979; Jacquet, 1988). В реализации вызванной стрессом анальгезии также участвуют неопиатные механизмы (Watkins et al., 1982).

На основании экспериментальных данных была предложена схема взаимодействия глутамат- и опиатергической систем в ЦОВ (рис. 2.3). Согласно этой схеме, стимуляция опиатных рецепторов в ЦОВ через тормозные ГАМК-ергические нейроны усиливает возбуждающие влияния на БЯШ и, следовательно, приводит к повышению болевых порогов. Стимуляция NMDA-рецепторов вызывает аналогичные изменения активности ЦОВ. Предполагается, что эффекты стимуляции опиатных и NMDA-рецепторов конвергируют на общие глутаматергические нейроны, проецирующиеся в БЯШ (Jacquet, 1988). В недавних исследованиях подтверждена солокализация  $\mu$ -опиатных и NMDA-рецепторов в ЦОВ (Commons et al., 1999), а также антагонистические взаимоотношения между опиатными и NMDA-рецепторами в БЯШ (Alojado et al., 1994).

Локальная аппликация возбуждающих аминокислот, а также электрическая стимуляция ЦОВ и БЯШ могут не только обладать гипоалгетическими свойствами, но и, наоборот, вызывать характерный поведенческий синдром (двигательное возбуждение с вокализацией), который свидетельствует об аллогенном эффекте этих воздействий (Jensen, Yaksh, 1992a, б). Так как существование восходящих глутаматергических ноцицептивных проекций доказано (Magnusson et al., 1987), предполагалось, что локальная аппликация глутамата может воспроизводить эффект этих возбуждающих спинобульбарных проекций (Jensen, Yaksh, 1992a). Однако локальная аппликация глутамата в другие области, также получающие спинобульбарные проекции, не приводила к появлению болевого поведения (Jensen, Yaksh, 1992б). Комплексный характер супраспинальных глутаматергических механизмов болевого реагирования подчеркивается тем, что антиноцицептивные эффекты глутаматергической стимуляции определенных участков в ЦОВ могут быть ассоциированы с возникновением кратковременного болевого поведения (Jensen, Yaksh, 1992a). Доказано также уча-

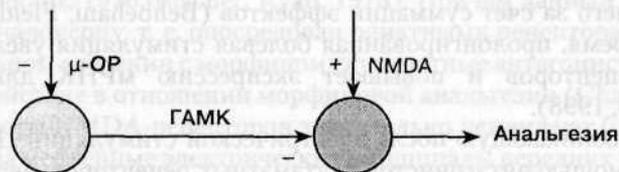


Рис. 2.3. Схема взаимодействия опиат- и NMDA-ергической системы в ЦОВ. На схеме указаны только постсинаптические рецепторы (NMDA, ГАМК,  $\mu$ -опиатные рецепторы). Возбуждающие и тормозные влияния обозначены как "+" и "-", соответственно

тие глутаматных рецепторов (NMDA > AMPA) в генезе как аверсивных, так и антиноцицептивных эффектов локального введения глутамата в ЦОВ. Ранее уже высказывалось предположение о функциональной неоднородности ЦОВ. В частности, разрушение БЯШ или введение налоксона блокирует анальгезию, вызванную электрической стимуляцией вентральной (но не дорсальной) части ЦОВ (van Praag, Frenk, 1990).

Филдс с коллегами (Fields et al., 1988) обнаружили существование двух различных групп клеток в стволовых структурах, названных "on"- и "off"-клетками. Эти клетки запускают нисходящие, соответственно, активирующие и тормозные влияния на болевое реагирование. Предполагается, что "on"-клетки проецируются на "off"-клетки и регулируют нейрональную активность последних. При этом кратковременное болевое поведение, возникающее при локальном подведении возбуждающих аминокислот, сменяется более длительным повышением болевых порогов и может отражать нормальный физиологический ответ на болевое раздражение. Иными словами, глутамат, высвобождающийся из спинобульбарных и спиномезэнцефальных терминалей, активирует "on"-клетки с развитием болевого поведения и "off"-клетки с последующим угнетением болевых рефлексов на спинальном уровне (спинально-бульбарно-спинальная петля) (Jensen, Yaksh, 1992a). В пользу того, что болевая стимуляция приводит к высвобождению глутамата в ЦОВ, свидетельствует снижение экспрессии мРНК NMDAR1-субъединицы NMDA-рецепторного комплекса (Renno, 1998).

Стволовые структуры участвуют в развитии и проявлении гипералгетических состояний, сопровождающих висцеральное воспаление (Coutinho et al., 1998). Было обнаружено, что NMDA-рецепторы вовлечены в функционирование нисходящей системы в ростральной вентромедиальной медулярной области, усиливающей болевое реагирование. Локальное введение антагонистов NMDA-рецепторов в эту структуру подавляет реагирование, запускаемое стимуляцией воспаленной коло-ректальной области (Coutinho et al., 1998). Важно заметить, что, как и для ЦОВ, в стволовых структурах опиатные и NMDA-рецепторы являются своего рода синергистами, так как опиатные анальгетики активируют "off"-клетки, а антагонисты NMDA-рецепторов подавляют эти влияния (Spinella et al., 1996; Heinricher et al., 1999). Подобные взаимодействия скорее всего характерны не для всех супраспинальных участков, так как блокада таламических NMDA-рецепторов подавляет термическую и механическую гипералгезию, вызванную интраплантарной инъекцией местно раздражающих веществ в контралатеральную конечность (Kolhekar et al., 1997).

При системном введении возбуждающие аминокислоты и их антагонисты действуют параллельно на сегментарные и супрасегментарные механизмы болевого реагирования. При этом могут наблюдаться сменяющие друг друга изменения болевой чувствительности противоположной направленности. Так, при внутрибрюшинном введении NMDLA было обнаружено, что возникающее снижение болевых порогов в дальнейшем уступает место гипоалгезии (Беспалов и соавт., 1992). В основе этого бифазного действия NMDLA могут лежать те же причины, что и описанные ранее для подобного эффекта NMDA при интратекальном введении. Кроме того, необходимо учитывать возможность несинхронной экспозиции эндогенных мишеней вследствие особенностей фармакокинетики вещества. Фармакокинетические осо-

бенности, возможно, лежат в основе разнонаправленного действия антагонистов глутаматных рецепторов на анальгетический эффект морфина при системном введении. Так, на моделях острой боли каналные блокаторы NMDA-рецепторов уменьшают анальгетическую активность морфина, в то время как конкурентные антагонисты — усиливают (см. гл. 2.6.3).

## 2.6.2. Анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов

### 2.6.2.1. Острая (фазная) боль

Большинство антагонистов NMDA-рецепторов не проявляет анальгетическую активность на основных экспериментальных моделях острой боли (тесты "горячая пластина", "отдергивание хвоста", сдавливание лапы, клипсирование хвоста, тепловая иммерсия хвоста). Отрицательные результаты получены в отношении каналных блокаторов, конкурентных, глициновых и полиаминовых антагонистов (Wong et al., 1996; Lutfy et al., 1997; Olivar, Laird, 1999; и др.). При использовании антагонистов NMDA-рецепторов у лабораторных крыс и мышей снижение реагирования на болевые стимулы термической и механической природы происходит только при введении этих веществ в дозах, значительно нарушающих моторную координацию и/или мышечный тонус (тесты "вращающийся стержень", "наклонная плоскость", рефлекс подтягивания и др.). Единичные сообщения указывают на возможное наличие анальгетической активности у антагонистов NMDA-рецепторов при использовании их на моделях острой висцеральной боли, что еще раз подтверждает различия нейроанатомической организации ноцицептивного реагирования на соматическую и висцеральную боль (Olivar, Laird, 1999).

Наиболее адекватным методом изучения анальгетических свойств антагонистов глутаматных рецепторов является сравнительный анализ их эффектов на моделях, оценивающих болевое восприятие и сохранность моторных функций. В детальном исследовании Кодерре и ван Эмпел (Coderre, van Empel, 1994a) антагонисты NMDA-рецепторов вводили в субарахноидальное пространство крыс. Дизоцилпин и 7-хлоркинуреновая кислота в больших дозах уменьшали реагирование на механическое и термическое болевое воздействие, в то время как (+)-СРР был эффективен лишь на модели термической боли (см. также Knstensen et al., 1994). В целом, по данным этих авторов, изменение порогов болевой чувствительности сопровождалось выраженными расстройствами моторной координации, которые в силу относительной неспецифичности ноцицептивных моделей могли имитировать изменения в болевом восприятии. Однако этот вывод не исключает принципиальной возможности существования антагонистов NMDA-рецепторов с истинным анальгетическим потенциалом. Например, частичный агонист глициновых рецепторов (+)-НА-966 обладает собственными анальгетическими свойствами, не связанными с седативными, миорелаксирующими или моторными свойствами этого вещества (Sequin, Millan, 1994).

Отсутствие активности глутамата в тестах острой боли способно вызвать некоторое удивление ввиду несомненного участия этого вещества в физиологических механизмах болевого реагирования. Однако следует заметить, что физиологические функции глутамата, одного из наиболее распространенных нейротрансмиттеров в ЦНС, не ограничиваются регуляцией болевой чувствительности. Поэтому блокада проведения болевой стимуляции наблюдается лишь при использовании глутамата в дозах,

которые влияют и на многие другие функции, что затрудняет анализ избирательности и специфичности действия антагонистов NMDA-рецепторов на ноцицептивные реакции. Такое заключение подтверждается данными электрофизиологических исследований, указывающими на снижение нейронной активности в задних рогах спинного мозга, вызванное болевой термической стимуляцией, при введении антагонистов, действующих на все модуляторные участки NMDA-рецепторного комплекса (Song, Zhao, 1998).

Комплексный характер функционирования NMDA-рецептора указывает на возможность комбинированного применения двух и более лигандов этого рецепторного комплекса (Song, Zhao, 1998). Например, антиноцицептивная активность AP7 (аминофосфоновалериановая кислота) и дизоцилпина потенцируется при сочетанном интратекальном введении, соответственно, с глицином и агонистом полиаминового участка спермином, в то время как антагонисты глицинового (7-хлоркинуреновая кислота) и полиаминового (ифенпродил) участков оказывают противоположное действие (Coderre, van Empel, 19946). Описываемые изменения в анальгетической активности AP7 и дизоцилпина не сопровождаются моторными расстройствами.

### 2.6.2.2. Хроническая (тоническая) боль

Одним из наиболее перспективных направлений является применение антагонистов NMDA-рецепторов при нейропатическом (нейрогенном) болевом синдроме. Несмотря на многообразие этиологических факторов и локализации, нейропатический болевой синдром в целом имеет общие клинические характеристики: болевые ощущения в области сенсорного дефицита, пароксизмы "стреляющей" боли, неприятные ощущения "жгущего" и/или "электрического" характера, аллодиния или гипералгезия и др. Общность клинических проявлений указывает на наличие единого патофизиологического процесса. Основной особенностью экспериментального нейропатического болевого синдрома считается повышенная возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга, у которых повреждены или отсутствуют нормальные афферентные связи. Повышенная возбудимость этих нейронов проявляется в снижении порогов вызванной активности, расширении зон различных видов чувствительности (например на коже), а также в способности неболевых стимулов вызывать реакции, наблюдаемые обычно при раздражении С-волокон.

Большое количество экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о ключевой роли NMDA-рецепторов в патогенезе нейропатического болевого синдрома (Dickenson, Sullivan, 1987; Davies, Lodge, 1987; Coderre, 1993; Felsby et al., 1996; Dickenson et al., 1997). Например, антагонисты NMDA-рецепторов (AP5 и кетамин) подавляют запуск так называемого феномена "wind-up" (центральная сенситизация), проявляющегося в долговременном увеличении возбудимости нейронов задних рогов с каждым последующим раздражением С-волокон электрическим током с частотой более 0,3-0,5 Гц (Dickenson, Sullivan, 1987; Davies, Lodge, 1987; Grubb et al., 1996). Нейрональная активация и эффекты антагонистов NMDA-рецепторов отражаются также и в изменениях уровней экспрессии ранних генов (c-fos; Mitsikostas et al., 1998).

Модели длительной болевой стимуляции, с помощью которых оценивали действие антагонистов NMDA-рецепторов, можно разделить на две группы. Первая

группа методик основана на применении химических реагентов, вызывающих после местного введения воспалительную реакцию или просто оказывающих раздражающее действие. В качестве таких реагентов использовали формалин, полный адъювант Фройнда, уксусную кислоту, горчичное масло, биологически активные вещества, содержащиеся в красном перце.

Все антагонисты NMDA-рецепторов, которые прошли тестирование к настоящему моменту, за небольшим исключением (Smith et al., 1994) обладали выраженной гипоалгетической активностью на моделях химически индуцированной боли как при системном (Vaccarino et al., 1993; Kristensen et al., 1994; Millan, Seguin, 1994; Lutfy, Weber, 1996; Price et al., 1996; Chaplan et al., 1997; Chiang et al., 1998; Quartaroli et al., 1999), так и при субарахноидальном введении (Yamamoto et al., 1993; Coderre, van Empel, 1994a; Goettl and Larson, 1994; Grubb et al., 1996; Lutfy, Weber, 1996). В различных исследованиях воспаление индуцировали введением раздражающих веществ в плантарную поверхность лап (Millan, Seguin, 1994), подкожно, внутривенно (Lutfy, Weber, 1996), на пульпу зуба (Chiang et al., 1998), в суставную сумку (Grubb et al., 1996; Price et al., 1996) или в мочевого пузырь (Rice, McMahon, 1994).

На рис. 2.4 показано влияние низкоаффинного блокатора мемантина на реакцию груминга, вызванную подкожным введением формалина в область вибрисс у крыс<sup>1</sup>. Груминг (умывательные движения) и чесание места инъекции считаются наиболее адекватным отражением орофациальной тригеминальной боли, вызываемой инъекцией формалина. Эта реакция характеризуется двумя четко очерченными по времени появления фазами — ранней и поздней. Как уже отмечалось, антагонисты NMDA-рецепторов избирательно подавляют вторую фазу, возникновение которой связывают с гиперактивностью NMDA-рецепторов (Dickenson, Sullivan, 1990; Chapman, Dickenson, 1995). В высоких дозах антагонисты NMDA-рецепторов начинают оказывать угнетающее действие и на первую фазу (неспецифическое дей-

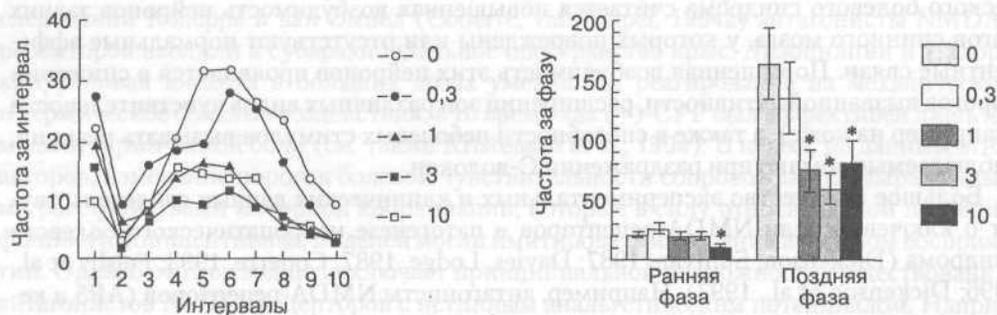


Рис. 2.4. Влияние мемантина на частоту и длительность груминга, вызванного инъекцией формалина (50 мкл, 5 %) в область вибрисс у крыс (линия Вистар). Интенсивность груминга оценивали в течение 60 мин после введения формалина. Частота груминга представлена в виде активности за 10 шестиминутных интервалов или суммирована за первые 6 мин (ранняя фаза) и за последние 48 мин (поздняя фаза). Доза мемантина (мг/кг) показана справа для каждого графика

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с К. Т. Алиевым, И. В. Белозерцевой, Н. А. Севостьяновой, И. А. Сухотиной.

ствие). Нейрохимические различия между первой и второй фазами позволяют оценить специфичность эффектов антагонистов NMDA-рецепторов на каждом конкретном животном.

Состояние центральной сенситизации обусловлено суммацией вторичной болевой импульсации в первую фазу. Процесс суммации критически зависит от NMDA-рецепторов, так как антагонисты NMDA-рецепторов не влияют на вторую фазу, если их ввести после первой фазы (Yamamoto, Yaksh, 1992). Таким образом, блокада NMDA-рецепторов не влияет на выраженность первой фазы болевой реакции, но тем не менее активность NMDA-рецепторов в первую фазу необходима для развития и проявления второй фазы.

Как уже отмечалось, периферические глутаматные рецепторы могут быть ответственны за периферическую сенситизацию при воспалении (например вызванном инъекцией адьюванта Фройнда; Carlton, Coggeshall, 1999). Антагонисты NMDA-рецепторов при местном применении могут оказывать анальгетическое действие (Davidson, Carlton, 1998; Davidson et al., 1997). Однако не следует связывать эффекты системного введения антагонистов NMDA-рецепторов исключительно с возможностью периферического воздействия. Интратекальное введение этих веществ также способно избирательно подавлять вторую фазу воспалительной болевой реакции (Ren et al., 1992; Yamamoto et al., 1993; Chapman, Dickenson, 1995). Кроме того, периферическое воспаление снижает экспрессию субъединицы NMDAR1 в задних рогах спинного мозга, что косвенно указывает на гиперстимуляцию NMDA-рецепторов (Wang et al., 1996).

Анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов на моделях химически вызванной боли подтверждается не только данными объективного наблюдения за поведением животных, но также и предпочтением животными того места, где они получали инъекции антагониста (Sufka, 1994).

В основе второй группы методик лежит повреждение седалищного или тройничного нерва путем наложения лигатур. Через несколько недель после одностороннего повреждения нерва развиваются гипералгезия (повышенное реагирование на болевые стимулы) и аллодиния. Достоинством этих методов является возможность сравнения пораженной и непораженной сторон у каждого экспериментального животного, а также анализ временной кинетики развития гипералгезии. В нескольких исследованиях сравнивали влияние различных антагонистов NMDA-рецепторов на механическую аллодинию, вызванную перевязкой седалищного нерва (Boose et al., 1999). Практически все вещества дозозависимо снижали реагирование на болевую стимуляцию (механическое сдавление задней лапы; регистрация латентного периода генерализованной реакции). Однако анальгетическое действие канальных блокаторов и конкурентных антагонистов проявлялось лишь в дозах, вызывавших нарушения моторной координации в тесте "вращающийся стержень" (см. также Wegert et al., 1997). Моторные нарушения, вызываемые антагонистами NMDA-рецепторов, обычно служат для определения индекса терапевтической безопасности этих веществ, что хорошо коррелирует с данными клинических и доклинических исследований (Parsons et al., 1995, 1999). В отличие от веществ типа дизоципина селективные антагонисты NMDAR2B-рецепторов (например CP-101,606) избирательно подавляют механическую аллодинию, не влияя на моторные функции. Селективное антигипералгетическое действие CP-101,606 характерно для всех исследованных антагани-

стов NMDA-рецепторов, избирательно взаимодействующих с рецепторами, имеющими в своем составе субъединицу NMDAR2B (Boyce et al., 1999). Известно также, что селективные антагонисты NMDAR2B-рецепторов подавляют тонические болевые реакции воспалительной природы, и эти эффекты также не связаны с моторными нарушениями (Taniguchi et al., 1997).

Имеются убедительные экспериментальные свидетельства о преимущественной локализации в спинном мозге именно этой изоформы субъединицы NR2. Иммуноцитохимические исследования показали, что субъединица NMDAR2B находится в I и II слоях задних рогов, что предполагает пресинаптическое расположение этой субъединицы и участие в передаче первичной болевой информации (Boyce et al., 1999). Спинномозговые механизмы, возможно, играют определяющую роль в генезе неуропатической боли, так как внутривенное введение антагонистов NMDA-рецепторов не дает значимых эффектов (Chaplan et al., 1997).

Вещества, связывающиеся избирательно с NMDAR2B-рецепторами, очень похожи по химической структуре (рис. 1.6), хотя представляют собой весьма разнородную по фармакологическим свойствам группу. Помимо высокоселективных веществ, таких как CP-101,606 (Menniti et al., 1997), этот подкласс антагонистов NMDA-рецепторов включает в себя менее селективные полиаминовые антагонисты элипродил и ифенпродил, а также галоперидол. Принадлежность последнего (а возможно, и других нейролептиков, производных бутирофенона) к этому подклассу антагонистов NMDA-рецепторов вызывает особый интерес. Учитывая высокоселективную анальгетическую активность этих антагонистов, а также способность антагонистов NMDA-рецепторов в целом усиливать опиатную анальгезию (см. ниже), можно предложить новый взгляд на механизм нейролептанальгезии.

На моделях неуропатической боли активностью обладают представители практически всех классов антагонистов NMDA-рецепторов — каналы блокаторы (Smith et al., 1994; Yamamoto et al., 1994; Carlton, Hargett, 1995; Hao, Hu, 1996; Kawamata, Omote, 1996; Chaplan et al., 1997; Kim et al., 1997; Hudspith et al., 1999), конкурентные антагонисты (Hao, Hu, 1996), глициновые и полиаминовые антагонисты (Boyce et al., 1999; Quartaroli et al., 1999). Следует отметить, что антагонисты NMDA-рецепторов блокируют практически все проявления болевого синдрома — от поведенческих изменений до реакций эндокринной и вегетативной нервной систем (Bereiter et al., 1996). Введение антагонистов NMDA-рецепторов эффективно предупреждает развитие неуропатической гипералгезии, а повторное введение снижает гипералгезию и у животных с уже развившимся неуропатическим синдромом (Yamamoto et al., 1994; Carlton, Hargett, 1995; Quartaroli et al., 1999; и др.). Следует особо отметить, что эти эффекты устойчивы к развитию толерантности (Yamamoto et al., 1994; Quartaroli et al., 1999; см. гл. 2.7.3).

Несколько исследований было выполнено для анализа анальгетической активности антагонистов NMDA-рецепторов на моделях перерезки спинного мозга и задней ганглиозектомии, что, судя по всему, является одной из наиболее адекватных экспериментальных моделей травматического болевого синдрома. Имеющиеся данные опять же указывают на возможную эффективность антагонистов NMDA-рецепторов в терапии болевых синдромов такой природы (Advokat, Rutherford, 1995; Krenz, Weaver, 1998; Tseng, 1998; Wong et al., 1998). Анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов проявляется также и на моделях диабетической нейропатии

(Calcutt, Chaplan, 1997; Malcangio, Tomlinson, 1998), а также постишемической гипералгезии (модель ишемии-реперфузии головного мозга; Sher et al., 1992).

В целом модели хронической боли, несомненно, имеют большое значение для разработки клинически эффективных анальгетиков. Поэтому анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов на этих моделях вселяет определенные надежды. Следует особо отметить, что как традиционные опиатные анальгетики, так и нестероидные противовоспалительные средства (Dickenson et al., 1997) малоэффективны в терапии нейропатических болевых синдромов.

У людей болевой синдром, обусловленный временной суммацией вторичных болевых ощущений, рассматривается как своего рода аналог феномена "wind-up" и эффективно купируется при введении кетамина (Felsby et al., 1996) и декстрометорфана (Price et al., 1994). Системное введение кетамина в субанестетических дозах также блокирует проявления "фантомного" болевого синдрома (Stannard, Porter, 1993), хронической постгерпетической невралгии (Eide et al., 1995), постишемических и других нейропатических болевых состояний у людей (Bacaknja et al., 1994; Dickenson et al., 1997). Известен также случай излечения нейрогенного болевого синдрома после субарахноидального введения конкурентного антагониста NMDA-рецепторов CPP (Kristensen et al., 1992).

Можно предположить, что, как и в ряде других случаев (например нейродегенеративные заболевания, см. гл. 2.3), эффективность антагонистов NMDA-рецепторов определяется их способностью противодействовать эффектам длительного, но низкоамплитудного повышения активности глутаматергической системы. Как уже было отмечено в гл. 1.8.2, низкоаффинные канальные блокаторы с быстрой обратной кинетикой идеально подходят для применения в таких условиях. Действительно, как показано на рис. 2.5, в экспериментах на мышах мемантин значительно снижает часто-

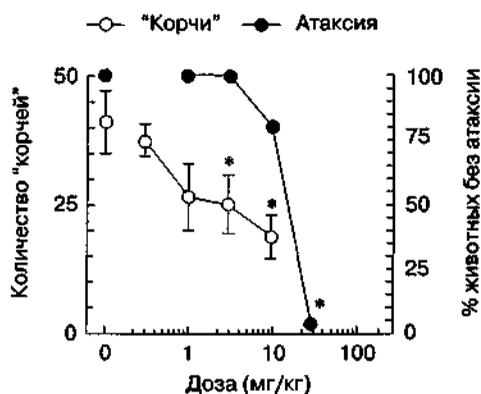


Рис. 2.5. Сравнение антиноцицептивной активности и моторных нарушений, вызываемых мемантином (беспородные мыши). Антиноцицептивную активность определяли как снижение количества "корчей", вызванных внутрибрюшинным введением уксусной кислоты. Длительность теста — 30 мин с момента введения уксусной кислоты. Моторные нарушения оценивали с помощью теста "вращающийся стержень". \*  $p < 0,05$  (тесты Даннетта и Фишера), по сравнению с контрольной группой, получавшей растворитель вместо мемантина

ту "корчей", вызванных внутрибрюшинным введением уксусной кислоты, в дозах, не влияющих на моторную координацию<sup>1</sup>.

Таким образом, физиологическим обоснованием применения антагонистов NMDA-рецепторов в качестве средств терапии хронических болевых синдромов может служить: а) способность подавлять развитие "центральной сенситизации", не влияя на проведение физиологических сигналов через глутаматергические синапсы; б) специфический характер распределения субъединицы NMDAR2B в спинном мозге.

### 2.6.3. Анальгетическая активность комбинации антагонистов NMDA-рецепторов и опиатных анальгетиков

На моделях острой боли анальгетическая активность комбинации антагонистов NMDA-рецепторов и опиатных анальгетиков зависит от двух факторов — типа антагониста и вида экспериментальных животных. Потенцирование морфиновой анальгезии канальными блокаторами (например дизоцилпином) наблюдали на крысах (Ben-Eliyahu et al., 1992; Kest et al., 1992; Advokat, Rhein, 1995; Grass et al., 1996; см., однако, Ossipov et al., 1995), в то время как снижение анальгетической активности морфина отмечено в исследованиях на мышцах (Lipa, Kavaliers, 1990; Lutfy et al., 1993; Saucier, Kavaliers, 1994). При использовании в сочетании с морфином конкурентных антагонистов наблюдают как повышение (мыши: Saucier, Kavaliers, 1994; Bhargava, 1997; крысы: Tiseo, Inturrisi, 1993; Grass et al., 1996), так и отсутствие изменений в острой анальгетической активности морфина (мыши: Elliott et al., 1994; Bilsky et al., 1996). Чтобы сделать какие-либо окончательные выводы относительно других типов антагонистов, информации пока еще недостаточно, хотя имеющиеся данные указывают на повышение анальгетической активности морфина при сочетанном введении его с глициновыми и полиаминовыми антагонистами (Kolesnikov et al., 1994; Bernardi et al., 1996; см., однако, Nishiyama et al., 1998).

Как уже отмечалось, при интратекальном введении антагонисты NMDA-рецепторов усиливают анальгезию, индуцированную морфином (Chapman, Dickenson, 1992; Wong et al., 1996), а при внутримозговом введении в ЦОВ — ослабляют (Jacquet, 1988; van Praag, Frenk, 1990; Suh et al., 1994). Из рис. 2.6 видно, что при сочетанном внутривентрикулярном введении дизоцилпина и морфина анальгетическая активность последнего достоверно ослабевает. В то же время при совместном интратекальном введении антагониста NMDA-рецепторов (+)-CPP и морфина наблюдается повышение анальгетической активности морфина.

При системном введении антагонисты NMDA-рецепторов действуют одновременно на сегментарные и супрасегментарные механизмы болевого реагирования. Поэтому эффекты сочетанного введения антагонистов с морфином определяются соотношением их эпинальных и супраспинальных эффектов в каждом конкретном случае. Это соотношение зависит от вида используемого антагониста, поскольку в разных структурах ЦНС наблюдается различный уровень экспрессии субъединиц NMDA-рецептора, а значит и неодинаковая фармакологическая чувствительность. На рис. 2.7 представлены результаты экспериментов, в которых оценивали анальгетическую активность сочетанного системного введения антагонистов NMDA-рецеп-

---

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с К. Т. Алиевым, Н. А. Сеностьяповой, И. А. Сухотиной.

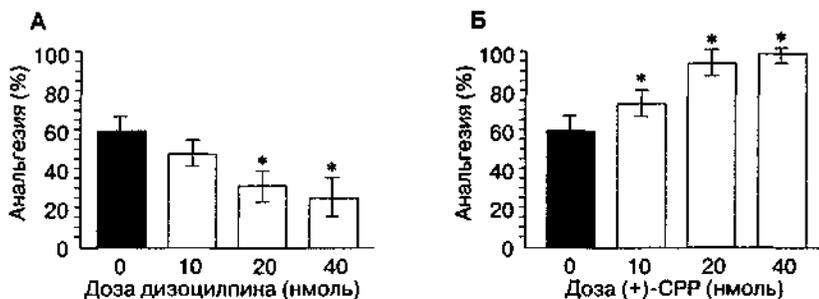


Рис. 2.6. Влияние дизоцилпина (А) и (+)-СРР (Б) на анальгетическую активность морфина (10 и 5 мкг) при внутрижелудочковом и интратекальном введении, соответственно (беспородные крысы, тест "отдергивания хвоста"). \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с группой, получавшей растворитель вместо антагониста (темный столбик)

торов и морфина. Антиноцицептивная активность морфина в тесте "отдергивания хвоста" повышалась при введении его в комбинации с конкурентным антагонистом NPC-17742 и снижалась при сочетанном использовании его с каналым блокатором MRZ-2/579.<sup>1</sup>

На моделях хронической боли (воспалительной и нейропатической) сочетанное введение опиатных анальгетиков и антагонистов NMDA-рецепторов также проявляется выраженной анальгетической активностью. Положительные результаты были получены для каналных блокаторов, конкурентных и глициновых антагонистов (Ossipov et al., 1995; Qian et al., 1996; Nickols et al., 1997; Christensen et al., 1998). При этом установлено, что усиление анальгетической активности опиатных анальгетиков при введении их в комбинации с антагонистами NMDA-рецепторов не сопровождается появлением или усилением моторных нарушений (Christensen et al., 1998).

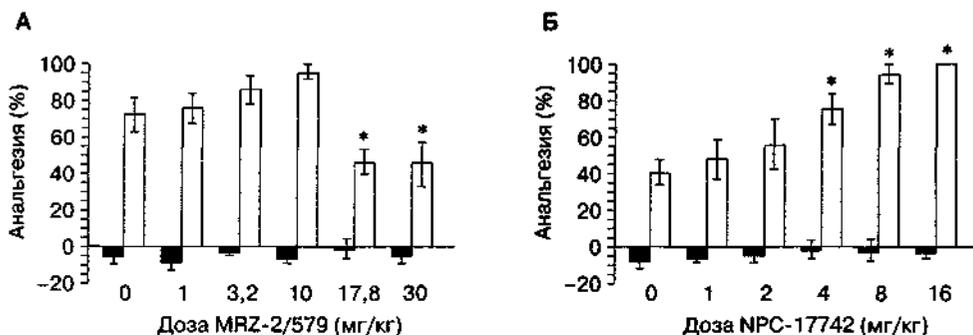


Рис. 2.7. Влияние MRZ-2/579 (А) и NPC-17742 (Б) на анальгетическую активность морфина (5 мг/кг и 3 мг/кг, соответственно) при внутрибрюшинном введении (беспородные мыши, тест "отдергивания хвоста"). Антагонисты вводили совместно с морфином (светлые столбики) или растворителем (темные столбики). \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с группой, получавшей растворитель вместо антагониста ("O")

<sup>1</sup> Эксперимент выполнен совместно с И. В. Блосцрской

При использовании как моделей острой боли (Grass et al., 1996; Wong et al., 1996; Bernalov et al., 19986; и др.), так и моделей хронической боли (Advokat, Rhein, 1995; Christensen et al., 1998; и др.) выявлено, что антагонисты NMDA-рецепторов усиливают морфиновую анальгезию при введении их в дозах, в которых у них отсутствует собственная антиноцицептивная активность (см., однако, Yamamoto, Yaksh, 1992в; Yamamoto et al., 1993). Кроме того, в отличие от морфина антагонисты NMDA-рецепторов не влияют на болевые пороги нормальной (здоровой) ткани (Yamamoto, Yaksh, 1992в; Yamamoto et al., 1993).

Повышение анальгетической активности опиатных анальгетиков при сочетанном введении с антагонистами NMDA-рецепторов настолько значительно, что перспективы клинического использования накопленного экспериментального опыта не вызывают сомнений (табл. 2.7; Christensen et al., 1998; Quartaroli et al., 1999). В клинических испытаниях установлена способность кетамина в субанестетических дозах значительно повышать анальгетический потенциал морфина у резистентных к последнему онкологических больных, а также снижать их потребность в опиатной анальгезии (Yang et al., 1996).

Однако механизмы этого феномена еще вызывают споры. С одной стороны, выявлено что целый ряд опиатных анальгетиков (например метадон, пропоксифен) являются слабыми блокаторами канала, ассоциированного с NMDA-рецептором (Davis, Inturrisi, 1999; Ebert et al., 1998). С другой стороны, предполагают, что опиатные и NMDA-рецепторы имеют общие внутриклеточные системы вторичных и третичных посредников, на уровне которых и происходит взаимодействие. В пользу такой точки зрения свидетельствует большинство экспериментальных данных. Например, известно, что при нейропатической боли, сопровождающейся повышенным высвобождением глутамата, ослабляется анальгетическая активность морфина (Mao et al., 19956; Ossipov et al., 1995).

Одним из наиболее существенных результатов таких взаимодействий между опиатергической и глутаматергической системами является пролонгирование опиатной анальгезии при сочетанном введении опиатного анальгетика с антагонистом NMDA-рецепторов (Ben-Eliyahu et al., 1992; Grass et al., 1996; Bernalov et al., 19986). Возможные механизмы и последствия подобных взаимодействий, а также экспериментальные примеры представлены в гл. 3.

Усиление эффектов опиатных анальгетиков может оказаться более общим явлением, не ограничивающимся анальгетической активностью. Например, антагонисты NMDA-рецепторов способны усиливать гипотермию, каталепсию, вызываемые морфином, а также снижать ЛД50 для морфина (Trujillo, Akil, 19916; Bhargava, 1997).

**Таблица 2.7.** Анальгетическая активность антагонистов NMDA-рецепторов

Вид анальгетической активности	Канальные блокаторы	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Собственная активность				
- фазная боль	-	-	-	-
-тоническая боль	+	+	+	+
В комбинации с опиатами	+	+	+	?

## 2.7. Факторы, ограничивающие клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов

Психотомиметическая активность антагонистов NMDA-рецепторов, а также выраженные нарушения когнитивных функций в результате их введения на многие годы предопределили безуспешность попыток использования этих препаратов в клинической практике. В последние годы стало очевидным, что подобные побочные эффекты вызывают не все антагонисты NMDA-рецепторов, и это привело к более активному терапевтическому применению этих веществ (см. выше). Далее рассмотрим основные исследования, сформировавшие современное представление о психофармакологическом профиле антагонистов NMDA-рецепторов, определяющем вероятность их терапевтического применения. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на память и обучение было описано ранее (см. гл. 2.3.4).

### 2.7'.1. Психотомиметический и аддиктивный потенциал

Несмотря на то, что фенциклидин появился на фармацевтическом рынке в конце 50-х гг. исследование фармакологических основ действия этого вещества до сих пор определяет стратегию поиска лекарственных средств среди лигандов глутаматных рецепторов (Gorelick, Balster, 1995). Фенциклидин (1[1-фенилциклогексил]-пиперидин) был создан компанией Parke & Davis (коммерческое название "Сернил") и предназначался для использования в качестве общего анестетика. Несмотря на эффективность препарата, а также ряд преимуществ, связанных, по крайней мере отчасти, с вызываемым им состоянием так называемой диссоциативной анестезии (например сохраняются ларингеальные рефлексy, нет угнетения деятельности ЦНС или сердечно-сосудистой системы), о клиническом применении фенциклидина пришлось забыть ввиду его психотомиметической активности, напомилавшей эпизоды обострения шизофрении. Однако наркогенный потенциал фенциклидина (известного также под названиями "angel dust", "PeaCe Pill", а в комбинации с марихуаной — "primos", "wack", "zoom", в комбинации с кокаином — "space base", "space cadet", "tragic magic") сделал это вещество одним из самых популярных наркотиков конца XX в. Более того, способность фенциклидина вызывать состояние отрыва от действительности и расстройства восприятия послужили основой для создания целого ряда активных галлюциногенных аналогов, известных под общим названием "designer drugs".

Фенциклидин стал незаменимым инструментом в руках биомедицинских исследователей. Изучение психотомиметических эффектов фенциклидина привело к использованию фенциклидиновой интоксикации в качестве модели шизофрении (Balster, Willetts, 1996; Debonnel, de Montigny, 1996). Ряд эффектов фенциклидина (например увеличение электрической активности нейронов полосатого тела, локомоторная стимуляция) блокируется при введении антипсихотических средств, таких как галоперидол и клозапин (Lapin, Rogawski, 1995; White et al, 1995; Gleason, Shannon, 1997). Интересно, что некоторые эффекты фенциклидина (например блокада угнетающего действия предимпульсов на амплитуду акустической стартл-реакции), лежащие в основе экспериментальных моделей шизофрении, блокируются при введении лишь атипичных нейролептиков (клозапин, сероквел), но не галоперидола или rispидона (Swerdlow et al., 1996). Подобная чувствительность к атипичным

нейролептикам может быть связана с взаимодействием как фенциклидина, так и самих атипичных нейролептиков (например клозапин, оланзапин) с серотониновыми рецепторами  $2_d$ -подтипа (Gleason, Shannon, 1997). Однако имеющиеся данные не оставляют сомнений в том, что действие фенциклидина затрагивает не только серотониновые рецепторы  $2_d$ -подтипа, но и  $\alpha$ -адренорецепторы (Mathé et al., 1996), D<sub>2</sub>- и/или O<sup>+</sup>-дофаминовые рецепторы (Lapin, Rogawski, 1995).

Как уже отмечалось,  $\alpha$ -рецепторы (распознаются благодаря специфичному связыванию N-аллилнорметазоцина) не опосредуют характерные поведенческие эффекты фенциклидина и, возможно, вообще не связаны с психотомиметическим действием ни одного из известных галлюциногенных веществ (Balster, Willetts, 1996). Справедливости ради следует заметить, что существует функциональное взаимодействие между фенциклидиновым рецептором внутри NMDA-рецепторного ионофора и  $\alpha$ -рецептором, определяющее ряд специфичных поведенческих эффектов фенциклидина (например стереотипные раскачивания головой; Kitaichi et al., 1996).

Таким образом, психотомиметическая активность фенциклидина является следствием комплексного взаимодействия данного препарата со многими рецепторами в ЦНС, включая участок связывания внутри канала, ассоциированного с NMDA-рецептором. Имеющиеся различия между неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов (например между фенциклидином и дизоцилпином) рассматриваются как возможный подход к экспериментальному изучению различных подтипов шизофрении (Al-Amin, Schwarzkopf, 1996).

Близкий по химической структуре к фенциклидину кетамин (известен в нашей стране под коммерческими названиями "Калипсол", "Кеталар", "Кетанест") используется во всем мире для обезболивания при непродолжительных хирургических и диагностических процедурах. Фенциклидиноподобные неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов (например дизоцилпин) — первые представители данного класса нейроактивных соединений, которые прошли расширенные доклинические испытания как противосудорожные и нейропротективные средства. Следует отметить, что, по крайней мере для неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов, психотомиметический и наркотенный потенциал остается одним из основных факторов, ограничивающих их применение. Для этого класса антагонистов NMDA-рецепторов характерны такие эффекты, как выраженная психомоторная стимуляция, стереотипные движения головой ("head weaving"), расстройства координации и седативное действие (Balster, Willetts, 1996). Однако психостимулирующее действие антагонистов NMDA-рецепторов может быть не связано с увеличением метаболизма дофамина в мезостриарной системе (Carlsson et al., 1991; Svensson et al., 1991; Druhan et al., 1996; Waters et al., 1996), что согласуется с различиями между антагонистами NMDA-рецепторов и классическими психостимулянтами (например амфетамин) на поведенческом уровне (Høltet et al., 1996).

В сравнительных исследованиях фенциклидиноподобных неконкурентных блокаторов NMDA-рецепторов и антагонистов NMDA-рецепторов с иным механизмом взаимодействия с рецепторным комплексом (конкурентные, глициновые, полиаминовые) выявлены существенные отличия между этими антагонистами (Gorelick, Balster, 1995; Sharkey et al., 1996). Полученные данные могут служить основой для поиска антагонистов NMDA-рецепторов, не вызывающих фенциклидиноподобных побочных эффектов. Так, антагонисты NMDA-рецепторов, связывающиеся с глици-

новым участком, не только лишены фенциклидиноподобной активности, но и сами оказывают атипичное нейрореплетическое действие (Bristow et al., 1996).

Наиболее адекватными методами для изучения фенциклидиноподобного психотомиметического и аддиктивного потенциала считаются методики внутривенного самовведения, изучения дискриминативных стимульных свойств, электрического самораздражения зон "награды" мозга, условнорефлекторная реакция предпочтения места.

### 2.7.1.1. Первично-подкрепляющие свойства

Так называемая реакция самовведения основана на том, что экспериментальный субъект (крыса, мышь, обезьяна) выполняет определенную инструментальную реакцию для того, чтобы получить инъекцию (внутривенную, внутримозговую) вещества. Большинство наркотиков способны поддерживать реакцию самовведения у животных, и это свойство служит высокоэффективным предиктором наркогенного потенциала исследуемого вещества у человека. Фенциклидин и фенциклидиноподобные NMDA-антагонисты (кетамин и другие арилциклоалкиламины, SKF-10,047, дизоцилпин, дексоксадрол, этоксадрол) самовводятся животными всех видов, которые когда-либо использовались в эксперименте (Balster et al., 1973; Balster, Willetts, 1996).

В то же время конкурентные антагонисты, антагонисты глицинового и полиаминового участков NMDA-рецепторного комплекса не поддерживают реакцию самовведения (Willetts et al., 1990; Balster et al., 1994; Balster, Willetts, 1996), что указывает на отсутствие наркогенного потенциала или на значительно меньший наркогенный потенциал этих классов NMDA-антагонистов по сравнению с канальными блокаторами. Эти данные в основном получены в экспериментах на обезьянах, которые были заранее обучены самовводить кокаин или фенциклидин. После того как у этих животных была выработана устойчивая реакция внутривенного самовведения, раствор кокаина или фенциклидина в инфузионной системе заменяли на исследуемое вещество. Такая методика проведения эксперимента используется наиболее часто, хотя и вызывает определенные сомнения (Beardsley et al., 1990). Обоснованность таких сомнений косвенно подтверждают данные о самовведении низкоаффинного канального блокатора мемантина (Nicholson et al., 1998). Исследователи продемонстрировали наличие у мемантина аддиктивного потенциала, в то время как и значительный клинический опыт применения этого препарата, и отсутствие каких-либо упоминаний о его немедицинском использовании свидетельствуют об обратном.

Альтернативным подходом является использование методики внутривенного самовведения у необученных мышей, позволяющей с исключительно высокой вероятностью оценить наличие первично-подкрепляющих свойств у психоактивных веществ. Суть методики заключается в том, что "активная" мышь через хвостовую вену получает инфузию исследуемого вещества в ответ на определенную реакцию (например выглядывание в отверстие в стене). Контролем служит другая мышь ("пассивная"), которая получает инфузии одновременно с "активной", но независимо от собственной активности. В эксперименте с использованием такой методики установлено<sup>1</sup>, что фенциклидиноподобные высокоаффинные канальные блокаторы (но не низкоаффинные блокаторы и конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов) обладают истинным первично-подкрепляющим потенциалом (рис. 2.8).

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с С. Г. Семеновой.

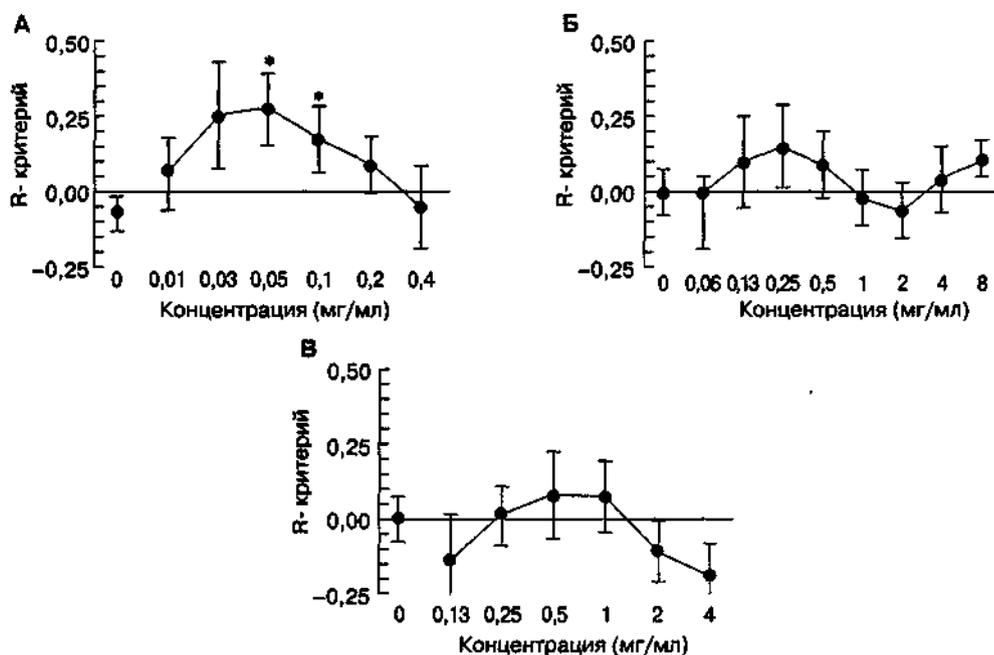


Рис. 2.8. Инициация внутривенного самовведения дизоцилпина (А), мемантина (Б) и D-CPPEne (В) у необученных мышей (линия ДВА/2). По оси абсцисс — концентрация раствора антагониста NMDA-рецепторов. По оси ординат — R-критерий, представляющий собой десятичный логарифм соотношения частоты оперантной реакции у "активных" (внутривенная инфузия в ответ на каждую реакцию) и "пассивных" мышей. R-критерий принимает положительные значения в случае, если количество оперантных реакций у "активной" мыши превосходит таковое у "пассивной". \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с группой, получавшей внутривенные инфузии растворителя вместо антагониста ("0")

### 2.7.1.2. Дискриминативные стимульные свойства

Существующие методики позволяют адекватно оценивать фармакологическую природу субъективных состояний, вызываемых психоактивными веществами (Balster, 1991). Для этого животных (крысы, голуби, обезьяны) обучают выполнению определенной инструментальной реакции после инъекции таких веществ, как фенциклидин или дизоцилпин (например нажатие на одну из двух педалей, одновременно присутствующих в стандартной камере Скиннера), и качественно отличной от первой реакции после введения растворителя (например нажатие на другую педаль). Характер инструментальной реакции после введения исследуемых веществ (например конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов) указывает, насколько дискриминативные стимульные свойства тестируемых соединений близки к таковым веществ, использованных при обучении. Отметим, что данные, полученные в подобных экспериментах, необходимо интерпретировать с особой осторожностью, поскольку стимульные свойства — это целый комплекс субъективных ощущений, вызываемых введением вещества, и психотомиметическое действие фенциклидина или дизоцил-

пина (точнее говоря, то, что является его субъективным аналогом) выступает лишь в роли одной из его составляющих. С помощью другой разновидности описываемой методики исследуется способность нейроактивных веществ различных классов противодействовать дискриминативным стимульным свойствам фенциклидина или дизоцилпина.

Все вещества, имеющие сродство к фенциклидиновому месту связывания NMDA-рецепторного комплекса, вызывают субъективные эффекты, которые распознаются животными как фенциклидиноподобные (Willests et al., 1990). Выраженность фенциклидиноподобных стимульных свойств коррелирует с параметрами связывания с фенциклидиновым участком NMDA-рецепторного комплекса (Balster, 1991; Woods et al., 1991). Аналогичные данные получены в отношении мемантина, низкоаффинного блокатора канала, ассоциированного с NMDA-рецептором (Sanger et al., 1992; Zajaczkowski et al., 1996; Nickolson et al., 1998). Эти данные вызывают значительный интерес, поскольку в отличие от фенциклидиноподобных высокоаффинных канальных блокаторов, наркотенное действие которых на людей не вызывает сомнений, мемантин в ряде стран разрешен к применению в клинической практике как противовирусное и антипаркинсоническое средство и считается довольно безопасным из-за отсутствия негативных побочных эффектов. Это противоречие перестает быть таковым при более внимательном рассмотрении экспериментальных данных (Sanger et al., 1992; Zajaczkowski et al., 1996; Nickolson et al., 1998). Так же как и в работах по изучению влияния мемантина на память и обучение (см. гл. 2.3.4), в названных исследованиях фенциклидиноподобные свойства мемантина проявляются лишь в дозах, значительно превосходящих те, которые необходимы для создания селективных в отношении NMDA-рецепторов концентраций вещества в мозге (рис. 2.9).

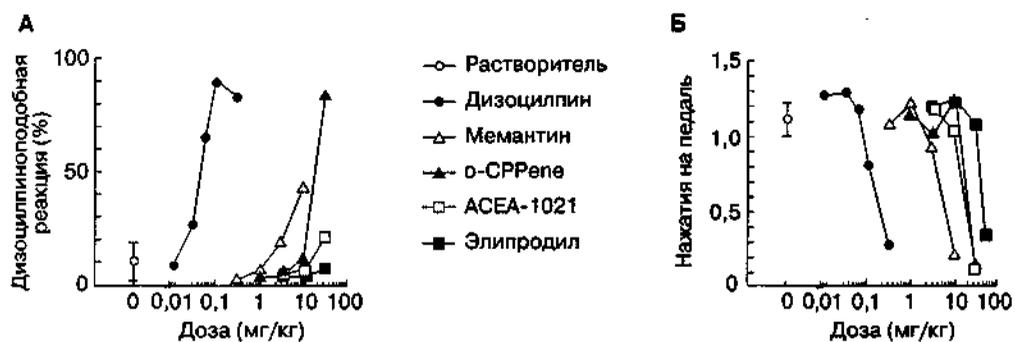


Рис. 2.9. Дискриминативные стимульные свойства антагонистов NMDA-рецепторов у крыс, обученных различать состояния, возникающие после инъекций дизоцилпина (0,1 мг/кг) и растворителя. Эксперименты выполнены в стандартной камере Скиннера, оборудованной двумя педалями. Для получения пищи голодное животное должно было нажимать на одну педаль после инъекции дизоцилпина и на другую после введения растворителя. А. Результаты тестов на "замещение", когда животному вводили одно из исследуемых веществ и давали возможность выбрать, на какую педаль нажимать для получения пищи. Б. Частота оперантной реакции (количество нажатий за секунду)

Антагонисты NMDA-рецепторов, не имеющие сродства к фенциклидиновому месту связывания (конкурентные, полиаминовые и глициновые антагонисты), обладают стимульными свойствами, отличными от таковых фенциклидина (Willetts et al., 1990; Balster et al., 1994; Witkin et al., 1997). Эти результаты получены в экспериментах на животных, обученных различать субъективные состояния, возникающие после введения фенциклидина (дизоцилпина, кетамина) и его растворителя (рис. 2.9). Однако если животные обучены выбирать между состояниями "конкурентный NMDA-антагонист" и "растворитель", то при введении фенциклидина реакция некоторых животных все же указывает на определенное сходство стимульных свойств этих двух классов антагонистов NMDA-рецепторов (Willetts et al., 1989; Wiley, Balster, 1994; Balster, Willetts, 1996). Клинические данные также свидетельствуют о возникновении нежелательных психологических эффектов после введения некоторых конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (Sveinbjornsdottir et al., 1993; и др.).

### 2.7.1.3. Реакция электрической самостимуляции мозга

Реакция электрической самостимуляции мозга — еще один метод для исследования наркотического потенциала веществ. Практически все известные вещества, вызывающие зависимость у человека, способны активировать эту реакцию, основанную на электрическом раздражении структур мозга (зоны "удовольствия"; вентральная тегментальная область, медиальный переднемозговой пучок и др.), входящих в так называемую "систему награды", в ответ на выполнение животным определенного действия (инструментальной реакции). Фенциклидин и фенциклидиноподобные канальные блокаторы NMDA-рецепторов (дизоцилпин, кетамин) растормаживают реакцию самостимуляции, в то время как конкурентные антагонисты NMDA-рецепторов не обладают подобными свойствами при системном и локальном внутримозговом (прилежащее ядро, вентральная область покрышки среднего мозга) путях введения (Беспалов, 1994; Herberg, Rose, 1989, 1990; Беспалов et al., 1994, 1999в).

Ввиду того что реакция электрической самостимуляции мозга является инструментальной реакцией, ложноположительные или ложноотрицательные результаты могут быть получены, если исследуемые вещества обладают способностью, соответственно, улучшать или ухудшать моторное исполнение. Поэтому наиболее правильным считается использование методик, которые позволяют проводить оценку независимо от моторной функции. Одной из таких методик является методика автотитрования. Суть этой методики заключается в том, что животное само определяет минимальную интенсивность стимуляции, которая все еще подкрепляет оперантную реакцию. Эксперименты проводят в стандартной камере Скиннера, оборудованной двумя педалями. Каждое нажатие на одну из педалей ("награждающая" педаль) запускает электрическую стимуляцию, интенсивность которой постепенно снижается. Для того чтобы вернуть интенсивность стимуляции к исходному уровню, животное (крыса) должно нажать на другую педаль (педаль "перезапуска"). Интенсивность стимуляции, при которой происходит "перезапуск", считается субъективно пороговой для данного животного. Фенциклидиноподобные антагонисты NMDA-рецепторов снижают пороговую интенсивность (рис. 2.10). Дизоцилпин в высоких дозах вызывает значительные нарушения оперантной деятельности (рис. 2.1 ОБ), что не позволяет провести анализ пороговой интенсивности реакции самостимуляции.

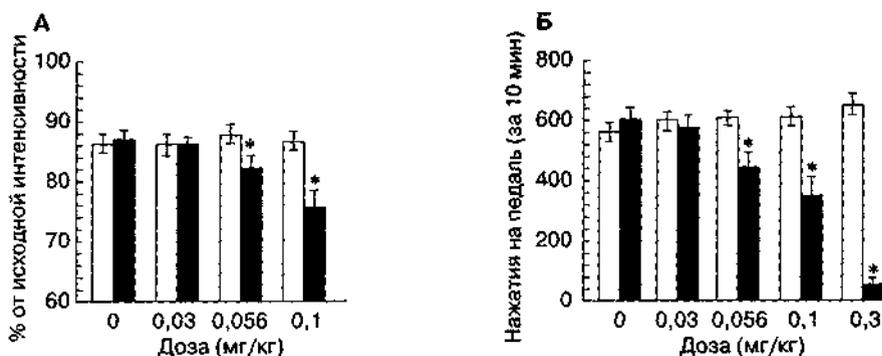


Рис. 2.10. Влияние дизоцилпина на реакцию электрической самостимуляции мозга (крысы линии Вистар). Животным были имплантированы биполярные электроды в вентральную тегментальную область. Ежедневно проводили два сеанса самостимуляции с интервалом в 1 ч. В дни тестов поведение животного во время первого сеанса служило контролем, на основании которого рассчитывали изменение параметров самостимуляции во время второго сеанса. В дни тренировок, а также при тестировании эффектов физиологического раствора (рас гворитель для дизоцилпина) пороговая интенсивность самостимуляции во время второго сеанса составляла 90 % от исходного уровня (феномен "разогрева"). Пороговую интенсивность определяли с помощью метода "автитрования". А. Процент от исходной интенсивности стимуляции. Б. Частота нажатий на педаль (количество нажатий за 10 мин). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контролем (светлые столбики)

#### 2.7.1.4. Условнорефлекторная реакция предпочтения места

Суть этой методики заключается в том, что после того, как инъекции аддиктивного вещества несколько раз осуществляют в определенной обстановке, животные больше времени стараются проводить в месте, ассоциированном с действием наркотика. Данные о способности неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов вызывать реакцию предпочтения места противоречивы. Есть свидетельства того, что животные избегают место, связанное с введением фенциклидина (Acquas et al., 1989). Однако реакция предпочтения места все-таки развивается при условии, что во время обусловливания фенциклидин применяется в низких дозах (до 0,5 мг/кг) (Marglin et al., 1989). У животных, не получавших ранее (до обусловливания) фенциклидин, развивается условнорефлекторное избегание места, ассоциированного с введением фенциклидина, в то время как противоположный эффект (предпочтение места) наблюдается у животных, имевших опыт введения фенциклидина (Kitaichi et al., 1996a).

В то же время значительное количество экспериментальных данных указывает на развитие реакции предпочтения места, ассоциированного с введением дизоцилпина (Беспалов, 1994; Layer et al., 1993; Hoffman, 1994; Papp et al., 1996; см., однако, Tzschentke, Schmidt, 1995). Этот эффект не характеризуется четкой дозозависимостью (Hotf.m.an, 1994) и в равной мере выражен для обоих стереоизомеров дизоцилпина, что плохо согласуется с данными по связыванию с NMDA-рецептором (Del Pozo et al., 1996). Ряд конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (CGP-37849, CGP-40116) вызывает предпочтение места (Tzschentke, Schmidt, 1995; Papp et al.,

**Таблица 2.8.** Аддитивный и психотомиметический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов

Экспериментальная модель	Канальные блокаторы <sup>1</sup>	Конкурентные антагонисты	Глициновые антагонисты	Полиаминовые антагонисты
Моторная активность				
стимулированная	+	+/- <sup>2</sup>	-	-
сенситизация	+	-	-	-
Внутривенное самовведение	+	-	-	-
Активация самостимуляции мозга	+	+	-	-
Условная реакция предпочтения места	+	+/- <sup>2</sup>	-	-
Сенсомоторный дефицит	+	+	-	-

<sup>1</sup> Низкоаффинные канальные блокаторы с быстрой обратной кинетикой имеют более благоприятный спектр действия и большую широту психофармакологической безопасности.

<sup>2</sup> Зависит от исследуемого вещества.

1996), в то время как глициновые (кинуреновая кислота, ACPC, ACEA-1021) и полиаминовые антагонисты не изменяют предпочтения места, что подтверждает их низкий наркогенный потенциал (Беспалов, 1994; Vespalov et al., 1994; Papp et al., 1996).

Вызывать реакцию предпочтения места способны не все конкурентные антагонисты, что, возможно, связано с различиями между представителями этого класса антагонистов в профилях связывания с подтипами NMDA-рецепторов. Так на рис. 2.11 показано, что условная реакция предпочтения места не вырабатывается при введении конкурентного антагониста о-СРРене.

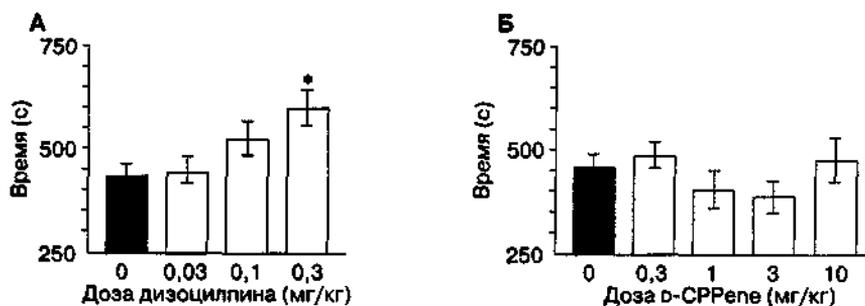


Рис. 2.11. Исследование вторично-подкрепляющих свойств дизоцилпина (А) и D-СРРене (Б) (методика условнорефлекторного предпочтения места; беспородные мыши). Во время обусловливания животных помещали в один из отсеков челночной камеры после инъекции растворителя, а в другой — после введения дизоцилпина или D-СРРене. По оси ординат — время, проведенное в отсеке, в котором животным вводили антагонист NMDA-рецепторов. Длительность теста — 900 с. \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с контролем (темные столбики)

### 2.7.1.5. Возможные пути ослабления психотомиметического и аддиктивного потенциала антагонистов NMDA-рецепторов

Главный вывод, который можно сделать из вышеописанных исследований, заключается в том, что различные классы антагонистов NMDA-рецепторов обладают неодинаковым психотомиметическим и аддиктивным потенциалом. Не вызывает сомнения, что глициновые и полиаминовые антагонисты, а также низкоаффинные каналные блокаторы (в терапевтически разумных дозировках) абсолютно безопасны в этом отношении. Конкурентные антагонисты не имеют аддиктивного потенциала, однако в предварительных клинических испытаниях все-таки получены данные, указывающие на возможность проявления фенциклидиноподобных психотических реакций (например для D-CPPene — Herrling et al, 1997). Как и для высокоаффинных каналных блокаторов, для конкурентных антагонистов наличие фенциклидиноподобных эффектов не означает, что вещества этого класса не имеют перспектив клинического применения.

Во-первых, как уже отмечалось (см. гл. 1.8.1), в ближайшее время возможно появление новых конкурентных антагонистов, избирательно взаимодействующих с подтипами NMDA-рецепторов. Можно предполагать, что такая избирательность приведет к снижению риска развития фенциклидиноподобных эффектов. Интересно, что после введения конкурентного антагониста CGS-19755 (селфотел) не было замечено никаких психотических реакций (Schmutz et al., 1997).

Во-вторых, психостимулирующее действие фенциклидиноподобных каналных блокаторов может быть ослаблено сочетанным введением средств, модулирующих серотониновые рецепторы  $2_A$ -подтипа (Gleason, Shannon, 1997),  $\alpha_4$ - (Mathe et al., 1996; Bakshi and Geyer, 1999) и  $\alpha_2$ -адренорецепторы (Jevtovic-Todorovic et al., 19986), D<sub>2</sub>- и/или O<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы (Lapin, Rogawski, 1995). Такое сочетанное введение, скорее всего, не ослабит терапевтически полезные эффекты антагонистов NMDA-рецепторов (Jevtovic-Todorovic et al., 19986). Интересно, что как и для фенциклидина, психотические реакции, возникающие при введении D-CPPene, эффективно купируются нейролептиками (Herrling et al., 1997). Не следует также забывать, что при использовании кетамина в анестезиологической практике часто возникает необходимость в введении диазепама для купирования психомоторного возбуждения. Иными словами, при однократном остром введении конкурентных антагонистов вызываемые ими фенциклидиноподобные эффекты, скорее всего, не создадут серьезных проблем.

Однако поскольку основные надежды на применение антагонистов NMDA-рецепторов связаны как раз с длительным, повторным введением этих веществ, перспектива сочетанного использования их с нейролептиками (даже атипичными) вряд ли выглядит обнадеживающей. Поиск веществ для контроля фенциклидиноподобных эффектов антагонистов NMDA-рецепторов следует вести среди других классов фармакологических средств. Можно выделить три основных принципа, которыми надо руководствоваться при таком поиске. Во-первых, поиск следует вести среди средств из хорошо изученной фармакологической группы, возможность клинического применения которых не вызывает сомнений. Во-вторых, искомые средства не должны ограничивать или ухудшать клинически полезные свойства антагонистов NMDA-рецепторов. И в-третьих, необходимы экспериментальные данные, указыва-

ющие на то, что эти средства могут противодействовать нежелательным эффектам антагонистов NMDA-рецепторов.

Примером такого поиска могут служить эксперименты, оценивавшие влияние блокаторов медленных потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа (нимодипин, верапамил, флунаризин) на эффекты дизоцилпина. Кальциевые блокаторы, безусловно, удовлетворяют двум первым условиям. Так же, как и антагонисты NMDA-рецепторов, кальциевые блокаторы эффективны при ишемиях головного мозга, нейродегенеративных заболеваниях, кроме того, они замедляют развитие толерантности и зависимости при длительном введении этанола, психостимулянтов, опиатов, нейролептиков (Nuglich et al, 1991; Pucilowski, 1992; Fritze, Walden, 1995).

Что касается третьего условия, известно, что блокаторы медленных кальциевых каналов снижают аддиктивный потенциал различных наркотиков (Kuzmin et al., 1994; Martelotta et al., 1994; Little, 1995; см., однако, Schindler et al., 1995). Кроме того, поскольку фенциклидин и ряд других антагонистов NMDA-рецепторов обладают выраженной психотомиметической активностью, не следует забывать, что кальциевым блокаторам приписывают антипсихотическую активность (Popoli et al., 1992, Pucilowski, 1992).

В эксперименте отрицательные фенциклидиноподобные свойства антагонистов NMDA-рецепторов удобнее всего изучать с помощью набора методик, который может включать; а) измерение стимулированной локомоторной активности, отражающей неспецифические психостимулирующие влияния; б) анализ сенситизации к локомоторной стимуляции, вызываемой антагонистом, характерной практически для всех наркотиков; в) изучение дискриминативных свойств антагониста как наиболее адекватный метод анализа субъективных эффектов; г) оценка реакций внутривенного самовведения и/или электрической самостимуляции мозга как наиболее типичных методик, используемых для подтверждения наличия у психоактивных веществ аддиктивного потенциала.

Как видно на рис. 2.12, нимодипин ослабляет дискриминативные стимульные свойства дизоцилпина, хотя этот эффект слишком мал, чтобы делать какие-либо выводы. В то же время сочетанное введение нимодипина с дизоцилпином практически полностью подавляет развитие сенситизации к локомоторному стимулирующему действию дизоцилпина<sup>1</sup> (Sukhotina et al., 1999).

### 2.7.2. Расстройства внимания и сенсомоторный дефицит

Как уже отмечалось, ряд эффектов, возникающих после введения фенциклидиноподобных антагонистов NMDA-рецепторов, считается характерным для шизофрении (Gorelick, Balster, 1995). Одним из психо- и нейрофизиологических проявлений шизофрении у человека является нарушение процессов внимания и сенсомоторного сопряжения, что наблюдается и после введения антагонистов NMDA-рецепторов. В целом, вызываемые изменения проявляются либо нарушениями в реагировании на экстероцептивные (звук — Mansbach, 1991; Wedzony et al., 1994; значимый для пове-

---

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно И А Сухотиной, О. А Драволиной, И О Медведевым



Рис. 2.12. Влияние нимодипина на дискриминативные стимульные свойства дизоцилпина (А) и на сенситизацию к локомоторному стимулирующему действию дизоцилпина (Б) у крыс. А. Животные были обучены отличать инъекции дизоцилпина и растворителя. \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с контролем (заполненный кружок). Б. Животные получали в течение 5 дней инъекции дизоцилпина в комбинации с нимодипином (10 мг/кг) или растворителем. Тест на развитие сенситизации проводили после введения дизоцилпина или его растворителя. Во время теста автоматически измеряли горизонтальную локомоторную активность в течение 60 мин \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контролем (темные столбики)

дения образ — Dai, Carey, 1994; и др.) и интероцептивные (субъективные ощущения, вызываемые психоактивными веществами; Коек et al., 1993) стимулы различной модальности, либо снижением аккуратности выполнения ранее выученного навыка (Thompson et al., 1986; Doty et al., 1992).

Одним из наиболее адекватных методов исследования вызываемого антагонистами NMDA-рецепторов сенсомоторного дефицита у животных является ингибирование акустической реакции предимпульсами. Суть методики заключается в том, что регистрируется амплитуда вздрагивания экспериментального животного (крысы) в ответ на воздействие громким звуком (стартл-реакция), следующее вскоре после слабого предимпульса. Предимпульс значительно уменьшает амплитуду стартл-реакции. Эффект предимпульсов блокируется при введении антагонистов NMDA-рецепторов (Mansbach, 1991; Wedzony et al., 1994).

На рис. 2.13 представлены результаты экспериментов, в которых изучалось влияние двух антагонистов NMDA-рецепторов (дизоцилпина и элипродила) на амплитуду акустической стартл-реакции. Полученные данные также указывают на различия между классами антагонистов и на большее повреждающее действие фенциклидиноподобных антагонистов NMDA-рецепторов.

Кроме того, фенциклидиноподобные антагонисты NMDA-рецепторов снижают аккуратность воспроизведения ранее выработанных навыков (Doty et al., 1992; Stephens, Cole, 1996). В то же время введение частичных агонистов глициновых рецепторов (о-циклосерин) повышает аккуратность воспроизведения пространственных навыков (Pussinen et al., 1997). Антагонисты AMPA-рецепторов (NBQX, GYKI-52466) в отличие от неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в дозах, не нарушающих поведение, не снижают аккуратность воспроизведения навыков (Stephens, Cole, 1996).

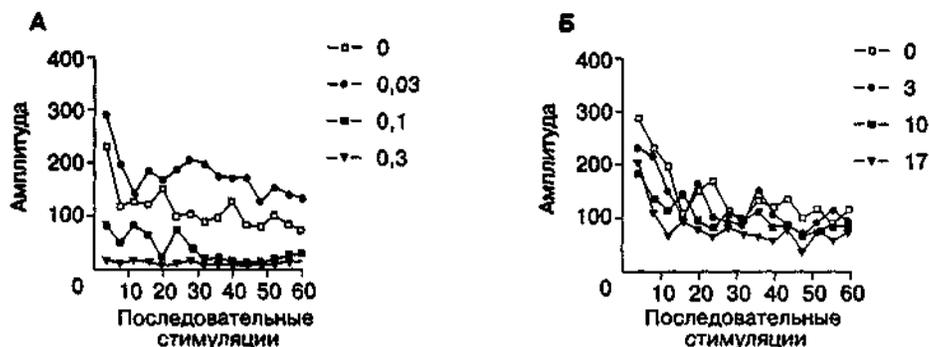


Рис. 2.13. Влияние дизоцилпина (А) и элипродила (Б) на амплитуду акустической стартл-реакции у крыс (линия Лонг-Эванс). Исследуемые вещества вводили за 30 мин до акустической стимуляции. Каждое животное подвергали воздействию 60 акустических сигналов (120 децибел) с нерегулярными интервалами на протяжении 30 мин. По оси ординат — амплитуда реакции, регистрируемая автоматически с помощью пьезоэлектрического датчика "вздрагивания". Дозы веществ указаны справа от каждого графика (мг/кг)

Аккуратность воспроизведения выработанного навыка можно оценивать с помощью методики "фиксированного числа оперантных реакций", позволяющей учитывать вклад различных неспецифических факторов. Суть методики состоит в том, что животное (крыса) обучают для получения пищи нажимать на педаль определенное число раз (например от 8 до 12 раз), после чего однократное нажатие на другую педаль активирует механизм доставки пищевых пеллет. На рис. 2.14 сравнивается влияние нескольких антагонистов NMDA-рецепторов на количество (в %) безошибочных попыток в этом тесте' (Wilmore et al., 1997,1998).

С помощью методик дискриминативного обучения было установлено, что введение фенциклидиноподобных антагонистов NMDA-рецепторов в 40-60 % случаев (недостаточно для того, чтобы сделать заключение о сходстве или отличии дискриминативных стимульных свойств!) вызывает поведение, сходное с тем, которое наблюдается под влиянием вещества, использованного в процессе обучения. Подобные результаты были получены при работе с животными, различавшими NMDA (Коек et al., 1990), пентилентетразол (Emmett-Oglesby, Herz, 1987), агонисты D,- и 0<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов (Cory-Slechta, Widzowski, 1991), пентобарбитал (Overton, 1975; Willetts, Balsler, 1989a), морфин (Bespalov et al., 1998a), кокаин (собственные неопубликованные данные) или А-9-тетрагидроканнабинол (Browne, Weissman, 1981) и растворитель. Аналогичные результаты получены и в отношении некоторых конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (Willetts, Balster, 19896). Среди предлагавшихся объяснений этого явления отметим феномен "state-dependent" обучения (Коек et al., 1993).

Интерес к влиянию антагонистов глутаматных рецепторов на процессы сенсорного сопряжения основан на том, что они значительно подавляют экспрессию

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с П. М. Бирдели, К. Уилмор.

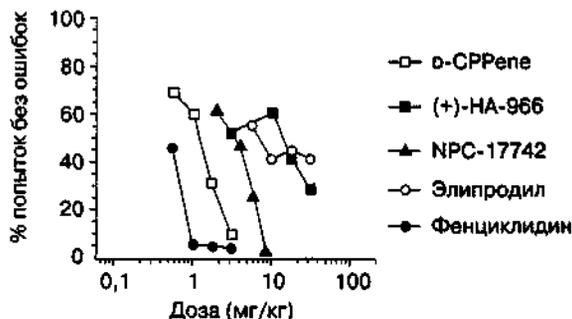


Рис. 2.14. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на аккуратность воспроизведения ранее выученного навыка в тесте "фиксированного числа оперантных реакций" (крысы линии Спрэгг-Дуэли). Объяснения методики в тексте

условнорефлекторного поведения, обусловленного введением наркотиков (Беспалов, Звартау, 1996а; Bepalov, 1996; Bepalov, Zvartau, 1997), а ведь именно условнорефлекторным механизмам придается одна из ключевых ролей в развитии рецидивов наркоманий (McLellan et al., 1986; Ehrman et al., 1996). Однако заметим, что воспроизведение таких классических условнорефлекторных реакций, как мигательный рефлекс, не зависит от NMDA-ергической передачи (Cox et al., 1994; Servatius, Shors, 1996).

### 2.7.3. Развитие толерантности

Практически во всех возможных случаях клинического применения антагонистов NMDA-рецепторов для получения эффекта требуется не однократное, а многократное, повторное введение этих веществ. Поэтому вопрос о развитии толерантности к клинически значимым эффектам антагонистов NMDA-рецепторов приобретает исключительно важное значение.

Показано развитие толерантности к действию фенциклидиноподобных канальных блокаторов при режимах введения, которые сопровождались также и формированием физической зависимости (Lu et al., 1992; Wessinger, 1994; Kitaichi et al., 1995; Balster, Willetts, 1996). Пока не установлено, вырабатывается ли физическая зависимость при введении антагонистов NMDA-рецепторов остальных классов, однако известно, что толерантность действительно развивается.

Развитие толерантности к эффектам антагонистов NMDA-рецепторов характеризуется рядом особенностей. Во-первых, выраженность толерантности очень мала, не всегда очевидна и не всегда коррелирует с режимом введения и дозировками антагонистов NMDA-рецепторов. Хотя пока нет данных, указывающих на фармакокинетические механизмы толерантности к этим веществам, совершенно определенно можно утверждать, что фармакодинамическая толерантность весьма неоднородна. Например, известно, что толерантность к эффектам антагонистов NMDA-рецепторов может иметь ассоциативный (выработанный) компонент (Smith, 1991). Эти данные

вызывают наибольшее замешательство, так как антагонисты NMDA-рецепторов сами по себе способны ухудшать обучение и подавляют развитие толерантности к другим классам психоактивных веществ (см. гл. 3).

Как и для многих других нейромедиаторных систем, введение антагонистов NMDA-рецепторов способно вызывать повышение экспрессии рецепторов и/или увеличение чувствительности к агонистам. Анализ имеющейся информации показывает, что результаты экспериментов с длительным введением антагонистов NMDA-рецепторов ("ир-регуляция", "down-регуляция", нет эффекта) зависят от типа использованного антагониста (например конкурентный или неконкурентный), длительности введения (3-28 дней), дозировок и режима введения (постоянный или дробный) (Manallack et al, 1989; Beart, Lodge, 1990; Williams et al, 1992; Sanner et al., 1994; Rabbani et al., 1995; Weiss et al., 1996; Lason et al., 1997). Например, повторные введения дизоцилпина (МК-801) и фенциклидина увеличивают экспрессию мРНК для субъединицы NMDAR1 (Sanner et al., 1994; Lason et al., 1997; Wang et al., 1999a), а также связывание меченого [<sup>3</sup>H]МК-801 (McDonald et al., 1990; Williams et al., 1992).

Возможно, что причиной развития кажущейся толерантности при длительном введении антагонистов NMDA-рецепторов является повышение чувствительности к эндогенным агонистам NMDA-рецепторов. Такое предположение подтверждается, например, повышением проконвульсантной активности NMDA после субхронического введения высокоаффинных канальных блокаторов и конкурентных антагонистов (Rabbani et al., 1995; Brooks et al., 1997; см., однако, Voast et al., 1988). Далее, у животных, получавших повторные инъекции дизоцилпина (МК-801), усиливается нейротоксическое действие агонистов NMDA-рецепторов (McDonald et al., 1990; Norman et al., 1990).

Установлено также, что длительное введение антагонистов NMDA-рецепторов может впоследствии оказать влияние на формирование процессов, зависящих от NMDA-рецепторов, например на развитие лекарственной толерантности и зависимости (см. гл. 3 и 4). Действительно, опыт введения дизоцилпина (МК-801), кетамина и декстрометорфана в последующем отрицательно сказывался на интенсивности опиатного абстинентного синдрома (Koyuncuoglu, Aricioglu, 1991; Koyuncuoglu et al., 1992; см. также гл. 4.1), хотя эти данные не были подтверждены для конкурентных антагонистов (Tiseo et al., 1994). Такие данные могут серьезно скомпрометировать клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов, так как пациенты, получающие эти средства по одним показаниям (например нейродегенеративные расстройства), окажутся в группе риска по развитию судорожных состояний (например при отмене антагонистов NMDA-рецепторов) или по формированию лекарственной зависимости.

Во-вторых, к некоторым эффектам антагонистов NMDA-рецепторов развивается не толерантность, а сенситизация (Wolf, Khansa, 1991; Pechnick, Hiramatsu, 1994; Xu, Domino, 1994; Kitaichietal, 1995; см. также рис. 2.12Б, 2.15). Однако развитие сенситизации, скорее всего, характерно только для высокоаффинных канальных блокаторов и некоторых конкурентных антагонистов.

В-третьих, развитие толерантности во многом может определяться принадлежностью антагониста NMDA-рецепторов к тому или иному классу. Выявлено развитие толерантности к таким эффектам конкурентных антагонистов, как угнетающее



Рис. 2.15. Влияние дизоцилпина и мемантина на количество преждевременных оперантных реакций у крыс, обученных нажимать на педаль в режиме подкрепления "фиксированный интервал". В течение 7 дней, предшествовавших тесту, животные получали повторные введения o-CPPene или растворителя. За 30 мин перед заключительным тестированием животные получали инъекции дизоцилпина или мемантина (дозы указаны на оси абсцисс). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контролем (темные столбики)

действие на локомоторную активность (Boast et al., 1988; Rabbani et al., 1995) и моторную координацию (Smith, Chapman, 1993), каталептогенные свойства (Lu et al., 1992). В то же время в ряде исследований не обнаружено развития толерантности к моторным (Boast et al., 1988; De Sarro et al., 1996), нротивосудорожным (Boast et al., 1988; Smith, Chapman, 1993; De Sarro et al., 1996), нейропротективным (Urwyler et al., 1996), анксиолитическим (Willettts et al., 1993; Jessa et al., 1996) и антидепрессантным эффектам конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов (Skolnick et al., 1992).

Полученная в отношении глициновых и полиаминовых антагонистов информация крайне скудна: известно лишь о развитии толерантности к частичным агонистам глицинового участка (Skolnick et al., 1992; Lopes et al., 1997).

Существование различных классов антагонистов NMDA-рецепторов, а также комплексный характер взаимодействия между различными связывающими участками NMDA-рецепторного комплекса (например см. табл. 1.4) позволяют предполагать, что будет довольно непросто предсказать развитие кросс-толерантности или кросс-сенситизации между определенными типами антагонистов NMDA-рецепторов. В то же время вполне реальной представляется ситуация, когда одновременно или в разное время будут применяться два или более антагониста NMDA-рецепторов с различными или одинаковыми показаниями. Интерес также вызывает возможность развития перекрестной толерантности между антагонистами NMDA-рецепторов и представителями других классов фармакологических средств (например барбитуратами, бензодиазепинами, этанолом; Rabbani et al., 1995).

На настоящий момент экспериментальных данных крайне недостаточно. Например, известно, что симметричная кросс-толерантность к каталептогенным свойствам развивается между фенциклидиноподобными канальными блокаторами и конкурентными антагонистами NMDA-рецепторов (Lu et al., 1992; см., однако,

Rashidy-Pour et al, 1995). На рис. 2.15 приведены некоторые данные о развитии толерантности и кросс-толерантности в результате повторного введения конкурентного антагониста D-CPPEne<sup>1</sup>. В этих экспериментах (водное подкрепление, "фиксированный интервал") инъекции D-CPPEne выполняли после ежедневной тренировки, чтобы избежать формирования "ассоциативной" толерантности (Kumar, Slolerman, 1977).

Повторное введение D-CPPEne (5,6 мг/кг, один раз в день в течение 7 дней) приводило к развитию толерантности и к эффектам самого D-CPPEne, и к эффектам глицинового антагониста ACEA-1021. В то же время эффекты канальных блокаторов не только не уменьшались, но даже усиливались (сенситизация). Особенно четко это было заметно для нарушений аккуратности оперантного поведения, вызываемых канальными блокаторами. При использовании режима подкрепления "фиксированный интервал" пищевое подкрепление становится доступным только по прошествии определенного промежутка времени (10 с), поэтому распределение нажатий на педаль во времени служит довольно чувствительным индикатором состояния сенсомоторной функции животного.

Развитие толерантности к антагонистам NMDA-рецепторов при их клиническом применении может оказаться весьма серьезной проблемой. Как ни парадоксально, одной из причин такой обеспокоенности являются результаты электрофизиологических, биохимических и поведенческих исследований, выявивших способность этанола блокировать NMDA-рецепторы в клинически значимых концентрациях, соответствующих состоянию умеренного опьянения (Colombo, Grant, 1992; Tsai et al., 1995; Lovinger, 1997; Faingold et al., 1998). Повторное употребление этанола может вызвать адаптивные изменения в NMDA-рецепторном комплексе и тем самым повлиять на фармакологическую активность антагонистов NMDA-рецепторов. Например, у экспериментальных животных, которым хронически вводили этанол, плотность связывающих участков для глутамата и дизоцилпина была значительно увеличена (Snell et al., 1993, 1996; см. также Chandler et al., 1997), что, как предполагают, отражает явление "урегуляции" рецепторного комплекса (Trevisan et al., 1994; Follesa, Ticku, 1996). Результаты изучения поведения подтверждают развитие кросс-толерантности, по крайней мере к конкурентным антагонистам, у животных, получавших этанол в течение нескольких дней (рис. 2.1 б<sup>2</sup>).

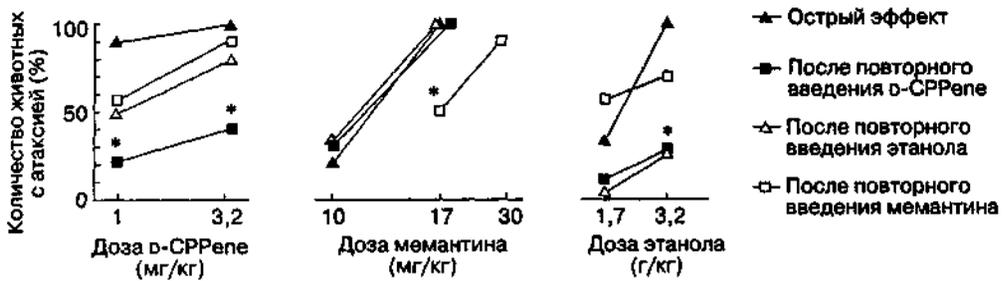
#### 2.7.4. Нейротоксическое действие

В последние годы появилось большое количество сообщений о том, что не только агонисты глутаматных рецепторов, но и антагонисты этих рецепторов, в первую очередь NMDA-рецепторов, вызывают нейродегенеративные изменения в кортиколимбических областях мозга крыс (Olney et al., 1989; Auer, Coulter, 1994; Olney, Farber, 1995). Однократное введение как неконкурентных, так и конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в низких дозах приводит к обратимой вакуолизации нейронов цингулярной коры, в то время как их введение в больших дозах способно запускать некротизирующие изменения, захватывающие большие участки мозговой ткани (Olney, Farber, 1995). Стойкие нейродегенеративные изменения после повторных

---

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с О. А. Драволиной.

<sup>2</sup> Эксперименты выполнены совместно с Е. А. Блохипой, О. Н. Незпановой, И. Д. Сухотиной.



**Рис. 2.16.** Толерантность к нарушениям моторной координации, вызываемым антагонистами NMDA-рецепторов и этанолом (тест "вращающийся стержень", мыши). По оси ординат — количество животных в группе ( $n = 10$ ), которые не могли удержаться на "вращающемся стержне" в течение всех 3 попыток по 2 мин каждая. Эффекты веществ оценивали после однократного введения, а также у животных, получавших в течение 7 дней повторные инъекции D-CPPEne (5,6 мг/кг), мемантина (30 мг/кг) или этанола (3,2 г/кг). \* $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контролем (острый эффект)

(3-4 дня) введений фенциклидина и дизоцилина были обнаружены в гиппокампе, парагиппокампальной извилине, коре. Интересно, что распространение нейродегенеративных изменений, обнаруженное в мозге крыс, довольно характерно для мозга больных шизофренией.

Механизмы нейротоксического действия антагонистов NMDA-рецепторов пока не изучены, однако найдено несколько классов веществ, эффективно блокирующих развитие нейродегенеративных изменений: антагонисты не-NMDA подтипов глутаматных рецепторов, м-холиноблокаторы, бензодиазепины, ц-опиатные антагонисты, барбитураты,  $\alpha$ -адреномиметики, типичные (галоперидол, тиоридазин, локсапин) и атипичные (клозапин) нейролептики (Olney, Farber, 1995; Jevtovic-Todorovic et al., 19986). Опираясь на эти данные, ученые предполагают, что в патогенезе нейротоксического действия антагонистов NMDA-рецепторов задействованы несколько нейротрансмиттерных систем. Интересно, что нейротоксическое действие антагонистов NMDA-рецепторов не проявляется у неполовозрелых крыс.

Следует отметить, что наиболее перспективными для клинического применения в комбинации с антагонистами NMDA-рецепторов являются м-холиноблокаторы и  $\alpha_2$ -адреномиметики по нескольким причинам. Так, наркогенный потенциал бензодиазепинов и барбитуратов, а также побочные эффекты нейролептиков могут реально сузить терапевтический диапазон антагонистов NMDA-рецепторов. В то же время установлено, что м-холиноблокаторы способны не только предотвращать нейротоксическое действие антагонистов NMDA-рецепторов, но и ослаблять психомоторные реакции у животных (Lapin, Rogawski, 1992). Аналогичный интерес может представлять комбинация антагонистов NMDA-рецепторов с  $\alpha_2$ -адреномиметиками, которые, как и первые, весьма эффективны в терапии нейропатической боли (Puke, Wiesenfeld-Hallin, 1993).

Антагонисты глицинового и полиаминового участков NMDA-рецепторного комплекса не оказывают нейротоксического действия (Duval et al., 1992; Hargreaves et al., 1994; Hawkinson et al., 1997).

В заключение отметим, что в последнее время появились сообщения, в которых ставится под сомнение значимость данных о нейротоксическом действии антагонистов NMDA-рецепторов. Во-первых, утверждается, что описанная выше вакуолизация нейронов может оказаться всего лишь артефактом вследствие особенностей гистологической обработки срезов мозга (Auer, 1994; Auer, Coulter, 1994). Во-вторых, подчеркивается обратимый характер вакуолизации и развитие своеобразной толерантности к нейротоксическому действию антагонистов, выражающейся в том, что вакуолизация наблюдается при однократном, но не при длительном введении (Olney et al., 1989; Auer, Coulter, 1994). В-третьих, нейротоксическое действие антагонистов NMDA-рецепторов, видимо, воспроизводится только в экспериментах на крысах, но не на морских свинках (Raboisson et al., 1997) или обезьянах (Auer et al., 1996).

# 3 Лекарственная толерантность и NMDA-рецепторы

Одна из важнейших физиологических функций NMDA-рецепторного комплекса — участие в механизмах памяти и обучения. Однако не стоит воспринимать термины "память" и "обучение" в излишне узком смысле. NMDA-рецепторы играют ключевую роль в процессах синаптической пластичности, и большинство адаптационных механизмов во многом основывается на интактной функции NMDA-рецепторов. Адаптация организма к длительным повторным введениям фармакологических средств не является исключением. Толерантность, сенситизация (обратная толерантность), рассматриваемые в этой главе, а также лекарственная зависимость, которые представляют собой, на первый взгляд, неоднородные феномены, объединены способностью антагонистов NMDA-рецепторов блокировать их развитие и/или проявление. На наш взгляд, это направление применения антагонистов NMDA-рецепторов — одно из наиболее перспективных и потому требует особого рассмотрения.

## 3.1. Опиатная толерантность

Основное внимание в данной главе будет уделено опиатной толерантности и в особенности толерантности к опиатной анальгезии. Объясняется это тем, что толерантность к опиатным анальгетикам до сих пор является предметом исследования большинства работ, оценивающих влияние антагонистов NMDA-рецепторов.

Под "опиатным рецептором" будет подразумеваться, если нет специальных оговорок,  $\mu$ -подтип ( $\mu_4$  и  $\mu_A$ ), агонистами которого являются морфин, фентанил и многие другие применяемые в клинике опиатные анальгетики, а антагонистами — налоксон и налтрексон.

### 3.1.1. Механизмы опиатной толерантности

#### 3.1.1.1. Клеточные механизмы фармакодинамической толерантности

Хроническое введение агонистов опиатных рецепторов (например морфина) человеку и животным ведет к развитию толерантности к некоторым эффектам (например к анальгетическому действию). Хотя феномен толерантности является предметом интенсивных исследований на протяжении многих лет, механизм ее возникновения до сих пор остается не совсем понятным. Толерантность проявляется на уровне целого организма, изолированных органов (подвздошная кишка морской свинки, семявыносящий проток мыши и др.), клеточных систем (гибридные культуры нейробластомы-глиомы, изолированные нейроны) (Вальдман и соавт., 1988).

Фармакодинамическая природа опиатной толерантности не вызывает особых споров, хотя в исследованиях аффинности и плотности опиатных рецепторов у животных с выработанной толерантностью получены противоречивые результаты. В исследованиях *in vitro* длительная экспозиция опиатных агонистов приводит к снижению плотности и/или аффинности рецепторов ("down"-регуляция). Однако результаты исследований *in vivo* указывают на то, что регуляция экспрессии опиатных

рецепторов под влиянием агонистов очень нестабильна. Опубликованы сведения об отсутствии изменений, "up-регуляции" и "down-регуляции" аффинности опиатных рецепторов (Brase et al., 1986; Loh et al., 1988; Rothman et al., 1991; Yoburn et al., 1993; Reddy et al., 1994; Wong et al., 1996). Амплитуда и направление изменений аффинности зависят от нескольких факторов, таких как локализация рецепторов в ЦНС, доза агониста, длительность экспозиции/введения и внутренняя активность агониста. Интересно, что после длительного введения опиатных антагонистов наблюдается увеличение аффинности рецепторов, и эти изменения стабильно воспроизводятся при исследовании как *in vivo*, так и *in vitro* и коррелируют с повышением чувствительности к агонистам (Bardo et al., 1983). В экспериментах доказана возможность регуляции плотности опиатных рецепторов путем введения и агонистов, и антагонистов, а также то, что увеличение плотности рецепторов ведет к сдвигу кривой доза-эффект для агонистов влево (Tempel et al., 1985; Yoburn et al., 1988). Колебания плотности рецепторов связывают с изменениями концентраций мРНК для этих рецепторов. Для опиатных рецепторов такие исследования стали возможными после того, как был клонирован  $\mu$ -опиатный рецептор у крыс (Chen et al., 1993). Однако нейроадаптивные изменения вследствие развития толерантности при длительном введении морфина не коррелировали с концентрациями мРНК для  $\mu$ -опиатного рецептора (Brodsky et al., 1995). Эти данные довольно убедительны, так как именно  $\mu$ -опиатный рецептор опосредует ряд эффектов опиатных анальгетиков (анальгезия, угнетение дыхания), к которым развивается толерантность у "нормальных" животных, но не у животных с "выключенным" (нокаут) геном этого рецептора (Kieffer, 1999).

В настоящее время принято считать, что уровень экспрессии опиатного рецептора не является определяющим фактором для выработки или проявления опиатной толерантности. Одним из косвенных доказательств служит то, что вновь образующиеся опиатные рецепторы "толерантны" в той же степени, что и уже существующие (Lutfy, Yoburn, 1991). Более того, предварительное введение необратимого блокатора опиатных рецепторов, т. е. снижение количества опиатных рецепторов, не оказывает влияния на выработку толерантности к анальгетическим эффектам фентанила (Chan et al., 1997).

Недавно было высказано предположение, что толерантность к эффектам длительного введения морфина может быть связана с постепенным появлением так называемых конститутивных форм опиатных рецепторов, т. е. форм, которым для активации систем вторичных посредников не требуется связывание агониста (обозначают как  $\mu^*$ ). Увеличение количества  $\mu^*$ -рецепторов было обнаружено при введении морфина, а блокада активности  $\mu^*$ -рецепторов — при введении налоксона, опиатного антагониста с отрицательной внутренней активностью (Wang et al., 1994; Donaldson et al., 1997). Переход  $\mu$ -рецепторов в  $\mu^*$ -форму путем фосфорилирования  $\mu$ -формы регулируется специфической рецепторной протеинкиназой, так как накопление  $\mu^*$ -рецепторов тормозится при введении ингибитора протеинкиназ H-7. Функциональные корреляты этих данных были определены на модели острой толерантности к морфину, где вещество H-7 угнетало толерантность к анальгетическим свойствам морфина (Wang et al., 1994).

Другим клеточным механизмом, лежащим в основе развития толерантности, возможно, является разобщение опиатного рецептора и ГТФ-связывающего белка (Тао et al., 1993). Именно через G-белки стимуляция опиатного рецептора оказывает ингибирующее влияние на активность аденилатциклазы. Хроническое введение опиат-

тов приводит к значительной потере ингибиторного контроля опиатных рецепторов над активностью этого фермента при сохранении нормальной реакции аденилатциклазы на другие вещества. Изменения в аденилатциклязной активности лежат в основе одной из схем развития и проявления опиатной толерантности и зависимости (Sharma et al., 1977). Согласно этой гипотезе, связываясь со специфическими рецепторами, морфин вызывает ингибирование аденилатциклазы. В том случае, если действие морфина продолжается (хроническое введение), включаются клеточные компенсаторные механизмы, обуславливающие увеличение числа молекул аденилатциклазы, и таким образом происходит подъем концентрации цАМФ до нормального уровня. Компенсаторная реакция включает также "up-регуляцию" цАМФ-зависимой системы вторичных посредников (например увеличение активности протеинкиназы А; van Vliet et al., 1992). Предполагают, что "up-регуляция" цАМФ, в свою очередь, вызывает адаптивные изменения в (я-опиатных рецепторах. Таким образом, образование конститутивных и\* -рецепторов может быть не чем иным, как конечным звеном адаптивной перестройки при длительном воздействии агониста. Справедливости ради следует отметить, что в развитии опиатной толерантности определенную роль может играть ряд других регуляторных процессов, таких как десенситизация (Puttfarcken et al., 1988; Mestek et al., 1995; Bot et al., 1998) и интернализация (Koenig, Edwardson, 1997; Bot et al., 1998)  $\mu$ -опиатных рецепторов.

Количество регуляторных и адапционных механизмов, которые включаются при развитии толерантности к эффектам фармакологических средств (например опиатов), скорее всего, гораздо больше, чем можно себе представить на основании имеющихся экспериментальных данных (например повышение концентрации продинорфина при длительном введении морфина; Trujillo et al., 1995). Однако ключевым вопросом по-прежнему остается причинно-следственная связь и первичность наблюдаемых изменений. Иными словами, основной проблемой в изучении лекарственной толерантности является отсутствие или, точнее сказать, неубедительность концепции толерантности как феномена. Ни одна из известных на данный момент теоретических моделей не может адекватно объяснить, почему: а) выраженность толерантности и сроки ее развития неодинаковы для разных фармакологических эффектов опиатов; б) привыкание (включая ассоциативный компонент) возникает в большей степени к угнетающим, чем к возбуждающим эффектам морфина; в) отсутствует корреляция между степенью толерантности и среднеэффективными дозами или внутренней активностью опиатных агонистов. Правда, в последнем случае некоторые корреляции все же выявляются.

Существуют два принципиально разных метода индукции толерантности в эксперименте. В первом случае фармакологическое средство вводят дробными дозами (например 1 или 2 раза в день на протяжении нескольких дней). Во втором случае путем подкожной имплантации осмотического мини-насоса создают условия для равномерного поступления вещества в организм. При этом исследуемое вещество присутствует в организме и воздействует на рецептор(ы) в более или менее постоянной концентрации. Последствия такого введения могут успешно моделироваться *in vitro*. Однако выше уже отмечалось, что изменения в рецепторах при исследовании *in vivo* и *in vitro* могут значительно отличаться. Аналогичные заключения о значимости методов длительного введения веществ делают на основании поведенческих и нейрохимических исследований развития сенситизации к психостимулянтам (Robinson, Becker, 1998).

В экспериментах с постоянной инфузией опиатных агонистов было обнаружено, что внутренняя активность агониста обратно коррелирует с развитием толерантности (к различным эффектам). Так, после субхронического введения ряда опиатных агонистов (морфина, фентанила, меперидина) в эквивалентных дозах степень толерантности к их анальгетической активности была обратно пропорциональна внутренней активности (т. е. для морфина больше, чем для фентанила; Stevens, Yaksh, 1989; Ayesta, Florez, 1990; Sosnowski, Yaksh, 1990; Paronis, Holtzman, 1992, 1994; Duttaroy, Yoburn; 1995; Walker et al, 1997; см., однако, Kissin et al, 19916). Аналогичные данные получены в отношении перекрестной толерантности между различными опиатными агонистами (Sosnowski, Yaksh, 1990; Paronis, Holtzman, 1994). Животные, толерантные к эффектам одного опиатного агониста, обнаруживают также толерантность к эффектам других агонистов с большей или равной внутренней активностью.

В экспериментах с дробным введением опиатных агонистов связь между внутренней активностью и степенью развития толерантности прослеживается не всегда (Emmett-Oglesby et al., 1988; Picker, Yarbrough, 1991; Duttaroy, Yoburn; 1995; Gerak, France, 1997). Похоже, что существенную роль в таких экспериментах играют фармакокинетические различия между опиатными агонистами (Ayesta, Florez, 1990; и др.). Фактор "свободных рецепторов" также предлагался для объяснения различий между опиатными агонистами (Stevens, Yaksh, 1989). Однако такое объяснение не подходит для анализа различий в степени толерантности к нескольким эффектам одного агониста O<sup>an</sup>g> Yoburn, 1991; Paronis, Woods, 1997).

Фернандес с коллегами (Fernandes et al., 1982) исследовали в одном эксперименте несколько эффектов морфина и показали отсутствие корреляции между пороговыми дозами морфина (дозами, необходимыми для индукции толерантности) и средне-эффективными дозами. Было выдвинуто предположение о том, что сам по себе эффект (к которому развивается толерантность) не может быть ответственным за индукцию изменений, ведущих к развитию толерантности.

Одной из главных задач дальнейшего обсуждения является анализ экспериментальных данных, которые могут способствовать формированию целостного взгляда на развитие лекарственной толерантности. NMDA-рецепторный комплекс весьма удачно оказывается в фокусе этого обсуждения. С одной стороны, антагонисты NMDA-рецепторов подавляют развитие опиатной толерантности. С другой стороны, уже неоднократно подчеркивалось, что эти вещества служат исключительно эффективными средствами фармакологического и нейрхимического анализа.

### 3.1.1.2. Условнорефлекторная (ассоциативная) толерантность

В исследованиях, начатых в 1960-х гг., было выявлено, что лекарственная толерантность может быть одной из форм обучения и памяти (Cohen et al., 1965; Chen, 1968; Adams et al., 1969; Kayan et al., 1969; Carlton, Wolgin, 1971). Впоследствии в серии экспериментов, выполненных в лаборатории Зигела в 1970-80-х гг., был доказан комплексный характер толерантности к фармакологическим средствам и выделены ассоциативный и неассоциативный компоненты этого феномена (Siegel, 1975, 1977, 1988, 1989). Первые свидетельства в пользу выделения ассоциативной формы толерантности основывались на наблюдениях, что анальгетическая активность морфина

снижается у животных, которым уже вводили морфин, и что эта толерантность более выражена при тестировании в обстановке (комнате), в которой выполняли повторные инъекции морфина (Siegel, 1975; и др.). Позднее было сделано несколько важных наблюдений, которые подтвердили и расширили полученные ранее сведения. В этой серии экспериментов акцент был сделан на воспроизведение основных явлений, характерных для классического (павловского) обусловливания.

Во-первых, предъявление обстановочных стимулов, ранее сочетавшихся с инъекциями морфина, само по себе постепенно вело к снижению толерантности (явление угашения). Во-вторых, неоднократное предъявление обстановочных стимулов до начала обусловливания с инъекциями морфина значительно замедляло выработку толерантности (внутреннее торможение). В-третьих, если предъявление обстановочных стимулов сочетали попеременно с инъекциями морфина и растворителя (плацебо), то, в полном соответствии с законом частичного подкрепления, развитие толерантности существенно тормозилось (Siegel, 1977). В-четвертых, уже в другой серии работ было выявлено внешнее торможение (посредством сильного нового экстероцептивного стимула) экспрессии толерантности к атаксическому и гипотермическому эффектам этанола (Siegel, Sdao-Jarvie, 1986; Siegel, Larson, 1996).

Условнорефлекторная теория лекарственной толерантности была исследована и на моделях, оценивающих развитие сенситизации (обратной толерантности; Kamat et al., 1974; Post et al., 1987) и перекрестной толерантности (Cappell et al., 1981; Pinel et al., 1989; Carter, Tiffany, 1996). Например, перекрестная толерантность к гипотермическим эффектам этанола и пентобарбитала была достоверно менее выражена тогда, когда тестирование проводили в обстановке, отличной от той, в которой производили повторные инъекции веществ (Cappell et al., 1981).

Возвращаясь к опиатной толерантности, обобщим, что повторное введение морфина приводит к развитию ассоциативных связей между фармакологическим воздействием и обстановочными стимулами, сопровождающими инъекции. Считается, что это ведет к постепенному развитию антагонистических (компенсаторных) изменений в ответ на предъявление стимулов, предшествовавших инъекции вещества. Подобное ожидание эффекта может ослаблять действие фармакологического средства.

Таким образом, анализ условнорефлекторной толерантности основан на наблюдениях, что условнорефлекторная реакция, запускаемая стимулами, ассоциированными с введением фармакологических средств, прямо противоположна по направлению непосредственным безусловнорефлекторным эффектам веществ (Зубков, Зилов, 1937; Митюшов, 1954; Korol et al., 1966; Obal, 1966; Siegel, 1972). В качестве примера обычно ссылаются на условнорефлекторную гипералгезию, развивающуюся у животных в обстановке, в которой им неоднократно вводили морфин (Siegel, 1975).

Очевидно, что условнорефлекторная теория толерантности Зигела противоречит классической (павловской) теории обусловливания, правильность которой не вызывает сомнений у психологов (Mackintosh, 1974). С истинно павловских позиций следовало бы ожидать, что предъявление условнорефлекторного стимула (например обстановки, ассоциированной с введением морфина) будет вызывать морфиноподобные эффекты (например анальгезию). Поэтому обращает на себя внимание тот факт, что гипералгезия, обусловленная введением морфина, наблюдается далеко не всегда (Paletta, Wagner, 1986; Miller et al., 1990; и др.). Сказанное подтверждает необходимость дальнейшего развития условнорефлекторной теории толерантности.

### 3.1.2. NMDA-рецепторные механизмы опиатной толерантности

Первые сообщения о том, что антагонисты NMDA-рецепторов способны замедлять развитие толерантности к эффектам опиатов, появились в 1991 г. (Marek et al., 1991a,б; Trujillo, Akil, 1991a). В указанных работах было установлено, что толерантность к анальгетическому эффекту морфина значительно менее выражена у животных, которые вместе с морфином получали канальный блокатор диозилпин (МК-801). Морфин вводили дробно в течение нескольких дней, а его анальгетическую активность оценивали на моделях термической боли (тест "отдергивания хвоста").

В дальнейшем подобные исследования проводили не раз, при этом их основной результат воспроизводился без каких-либо проблем (Herman et al., 1995). Как ни парадоксально, но после первых работ о влиянии антагонистов NMDA-рецепторов на развитие опиатной толерантности было сделано всего несколько попыток более глубокого исследования этого явления.

Угнетающий эффект антагонистов NMDA-рецепторов наблюдали как на крысах, так и на мышах. В табл. 3.1 перечислены практически все антагонисты NMDA-рецеп-

**Таблица 3.1.** Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на развитие толерантности к анальгетической активности морфина

Антагонисты NMDA-рецепторов		Эффект <sup>1</sup>	Ссылка
Канальные блокаторы	Дизоцилпин (МК-801)	+	Trujillo, Akil, 1991a; Marek et al., 1991a,б, Ben-Eliyahu et al., 1992; Bhargava, Matwyshyn, 1993; Gutstein, Trujillo, 1993; Lufty et al., 1993; Elliott et al., 1994б; Verma et al., 1995; Bilsky et al., 1996; Wong et al., 1996; Lufty et al., 1996; Manning et al., 1996; Belozertseva, Bepalov, 1998
	Кетамин	+	Trujillo, Akil, 1994; Gonzalez et al., 1997
	Декстрорфан	+	Trujillo, Akil, 1994
	Декстрометорфан	+	Elliott et al., 1994a; Manning et al., 1996
	Фенциклидин	+	Беспалов и соавт., 1994; Trujillo, Akil, 1994
	Мемантин	+	Belozertseva, Bepalov, 1998; Popik, Kozela, 1999
Конкурентные антагонисты	LY-235959	+	Bilsky et al., 1996; Allen, Dykstra, 1999
	LY-274614	+	Tiseo, Inturrisi, 1993; Tiseo et al., 1994; Elliott et al., 1994б
	D-AP5	+	Wong et al., 1996
	NPC-17742	+	Kolesnikov et al., 1993
	CGP-39551	+	Gonzalez et al., 1997
Глициновые антагонисты	ACPC	+	Kolesnikov et al., 1994
	ACEA-1328	+	Lufty et al., 1996
	Кинуреновая кислота	+	Беспалов и соавт., 1994; Marek et al., 1991a

<sup>1</sup> Замедление развития толерантности.

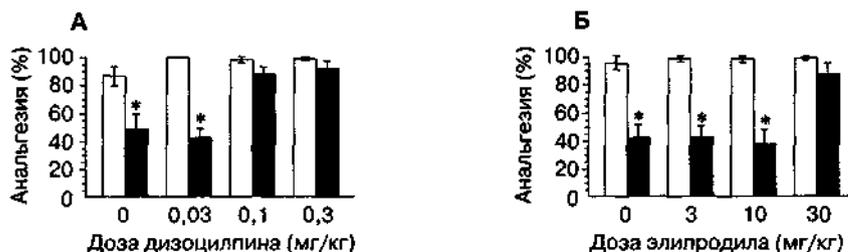


Рис. 3.1. Влияние дизоцилпина (А) и элипродила (Б) на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина (тест "отдергивания хвоста", мышцы линии BALB/c). Анальгетическую активность морфина (5 мг/кг) оценивали до (светлые столбики) и после (темные столбики) субхронического введения морфина (20 мг/кг, 8 дней). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с исходным уровнем

торов, которые были исследованы на моделях опиатной толерантности. На рис. 3.1 представлены данные о влиянии дизоцилпина и полиаминового антагониста элипродила на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина<sup>1</sup>.

В ранних работах убедительного ответа о механизме, лежащем в основе угнетающего влияния антагонистов NMDA-рецепторов на развитие толерантности, получено не было. Однако сам факт замедления развития толерантности к морфину при сочетанном введении последнего с антагонистами позволял сделать ряд предположений.

Во-первых, ряд авторов подчеркивает существенную роль супраспинального уровня для проявления анальгетического эффекта морфина и развития толерантности к этому эффекту (Advokat, 1988; Milne et al., 1989; Advokat, Gulati, 1991). Поэтому, противодействуя анальгетическому эффекту морфина на супраспинальном уровне, антагонисты NMDA-рецепторов могут ослаблять изменения, вызываемые морфином и влекущие за собой развитие толерантности. Такое объяснение может показаться вполне приемлемым для канальных блокаторов, которые действительно способны в некоторых случаях уменьшать морфиную анальгезию (см. гл. 2.6.3). Однако развитие опиатной толерантности подавляется представителями различных классов антагонистов NMDA-рецепторов, большинство из которых усиливают морфиную анальгезию даже на моделях термической боли. Более того, антагонисты NMDA-рецепторов замедляют развитие толерантности при интратекальном введении как на интактных животных, так и на животных с перерезанным спинным мозгом (рис. 3.2; Беспалов и соавт., 1993; Gutstein, Trujillo, 1993; Wong et al., 1996).

Во-вторых, хроническая опиатная экспозиция может оказывать модулирующее воздействие на функционирование NMDA-рецепторов. Как уже отмечалось, активация опиатных рецепторов в ЦОВ сопровождается последующей активацией NMDA-рецепторов (Jasquet, 1988; и др.). Интратекальное введение морфина вызывает гиперчувствительность NMDA-рецепторов к стимуляции (Kreeger et al., 1994; и др.). Можно предположить, что повторные введения морфина ведут к прогрессивной десенситизации NMDA-рецепторов. В опытах *in vitro* выявлено, что десенситизация NMDA-рецепторов — это относительно непродолжительный и обратимый процесс

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. В. Белозерцевой.

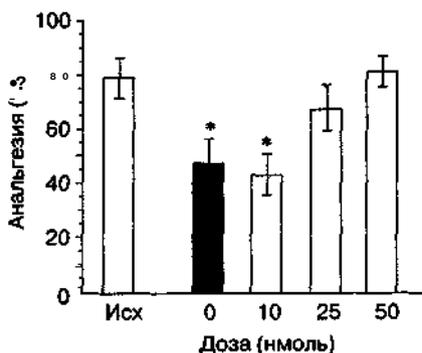


Рис. 3.2. Влияние дизоцилпина на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина при интратекальном введении (тест "отдергивания хвоста", беспородные крысы). Анальгетическую активность морфина (10 мкг) оценивали до (Исх) и после повторных интратекальных введений морфина (8 дней, 20-40 мкг). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с исходным уровнем (Исх)

(Fagni et al., 1983; Snell, Johnson, 1986), который может лежать в основе некоторых быстро проходящих форм толерантности (Mucha, Kalant, 1980). Однако возникновение десенситизации блокируется конкурентными антагонистами NMDA-рецепторов (например, AP-7), но не канальными блокаторами, такими как фенциклидин и  $Mg^{2+}$  (Snell, Johnson, 1986). Более того, антагонисты NMDA-рецепторов, действующие на глициновый участок, сами способны вызывать десенситизацию NMDA-рецепторов (Thomson, 1990). Поэтому маловероятно, что антагонисты NMDA-рецепторов замедляют развитие толерантности за счет предупреждения развития десенситизации NMDA-рецепторов.

Такой вывод не исключает другие возможные пути адаптационных изменений NMDA-рецепторного комплекса при длительном введении опиатов. Например, повторное введение морфина приводит к снижению связывания [ $^3H$ ]дизоцилпина в различных областях головного и спинного мозга (Gudehithlu et al., 1994; Bhargava et al., 1995), хотя эти функциональные изменения не подтверждаются данными, характеризующими уровни экспрессии мРНК для различных субъединиц NMDA-рецептора (Zhu et al., 1999). Повторные введения опиатов ведут к истощению запасов цинка в некоторых отделах ЦНС (Gulya et al., 1991) и, следовательно, могут ослаблять ингибиторное влияние этого иона на NMDA-рецепторный комплекс.

Особый интерес вызывает вопрос о том, являются ли изменения в NMDA-рецепторном комплексе причиной наблюдаемых изменений в анальгетической активности морфина, или они представляют собой адаптивный процесс, не связанный напрямую с развитием и экспрессией толерантности. Длительное введение антагонистов большинства рецепторных систем способно вызывать "ир"-регуляцию рецепторов с соответствующим усилением функции этих рецепторов (Bardo et al., 1983; и др.). Антагонисты NMDA-рецепторов не являются исключением (см. гл. 2.7.3). Продолжительное введение антагонистов вызывает увеличение аффинности и/или количества NMDA-рецепторов (McDonald et al., 1990; Williams et al., 1992; Sanner et al., 1994; Lason et al., 1997; Wang et al., 1999a). Таким образом, роль NMDA-рецепторов

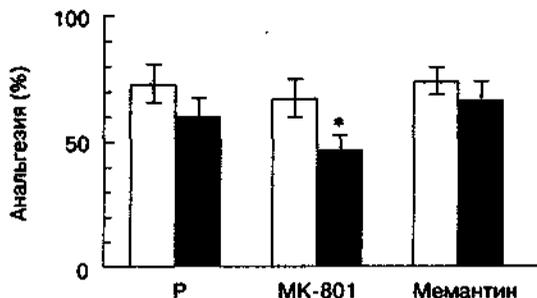


Рис. 3.3. Влияние длительного введения дизоцилпина (МК-801; 1 мг/кг) и мемантина (30 мг/кг) на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина (мыши линии BALB/c). После окончания повторного (14 дней) введения антагонистов NMDA-рецепторов (темные столбики) или их растворителя (P) (светлые столбики) животным вводили морфин (8 дней, 20 мг/кг). Тест проводили через 30 мин после введения тест-дозы морфина (5 мг/кг). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контролем (светлые столбики)

в развитии опиатной толерантности может быть косвенно подтверждена ускоренным развитием толерантности у животных, которые многократно подвергались воздействию антагонистов NMDA-рецепторов и у которых NMDA-рецепторы функционально более активны. Данные, представленные на рис. 3.3, подтверждают такое предположение лишь отчасти, так как для воспроизведения ускоренного развития толерантности потребовались очень большие дозы дизоцилпина<sup>1</sup> (Dravolina et al., 1999a). Подобный эффект не наблюдается при введении низких, но достаточных для угнетения развития толерантности доз канальных блокаторов, а также при введении конкурентных антагонистов (Tiseo et al., 1994).

Следует также отметить, что аналогичный эксперимент может быть выполнен, если вместе с каждой повторной инъекцией морфина вводить агонисты NMDA-рецепторов, усиливая таким образом воздействие на NMDA-рецепторы и их функциональную активность. В недавних исследованиях выявлено ускоренное развитие толерантности у животных, получавших морфин в сочетании с NMDA (Kolesnikov et al., 1998). Требуется дополнительные исследования, чтобы окончательно убедиться в корректности этих наблюдений и основанных на них заключений, так как в работе Колесникова и его коллег (1998) была использована исключительно низкая доза NMDA (1 мг/кг), которая не обладает активностью на большинстве других моделей.

Вместе с тем, адаптивные изменения в опиатных рецепторах могут быть мишенью действия антагонистов NMDA-рецепторов. Например, установлено, что как канальный блокатор дизоцилпин, так и конкурентный антагонист D-AP5 при интратекальном введении совместно с морфином предотвращают не только развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина, но и "down"-регуляцию высокоаффинных мест связывания морфина (Wong et al., 1996). Сами по себе антагонисты NMDA-рецепторов при длительном введении не оказывают модулирующего влияния на экспрессию опиатных рецепторов (Tiseo et al., 1994).

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. В. Белозрцевой, О. А. Драволипой, И. А. Сухотиной.

В-третьих, как стимуляция NMDA-рецепторов, так и острое введение морфина стимулируют высвобождение оксида азота (Adams et al., 1993). Данный эффект, возможно, опосредован не самим морфином, а его главным метаболитом — морфин-3-глюкуронидом, который оказывает возбуждающее действие за счет стимуляции NMDA-рецепторов (Bartlett et al., 1994). Кроме того, известно, что этот метаболит морфина накапливается в процессе хронического введения морфина и может играть определяющую роль в развитии толерантности к анальгетическому эффекту морфина (Smith et al., 1993). В то же время выявлено, что ингибиторы синтеза оксида азота блокируют развитие толерантности (Adams et al., 1993; Pasternak et al., 1995). Вполне вероятно, что в основе угнетающего влияния антагонистов NMDA-рецепторов на развитие толерантности к морфину лежит их способность тормозить метаболизм оксида азота, стимулируемый морфином.

В-четвертых, антагонисты NMDA-рецепторов, возможно, влияют на адаптивные процессы, сопутствующие развитию толерантности, на уровне клетки. Во многих работах обнаружено, что активность NMDA-рецепторов синапсов длительно сохраняется после активации этих рецепторов (Foster et al., 1988; Collingridge, Singer, 1990). Известно, что гиперактивация NMDA-рецепторов запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели клетки (см. гл. 1.3.1). Отсроченная аппликация антагонистов NMDA-рецепторов блокирует эти процессы (Foster et al., 1988; Gill et al., 1988). В то же время отсроченное применение антагонистов NMDA-рецепторов также ослабляет развитие толерантности (Marek et al., 1991). Можно предположить, что хроническое введение морфина ведет к гиперактивации NMDA-рецепторов, которая, в свою очередь, вызывает долговременные изменения в эндогенной ноцицептивной системе. При этом механизмы, лежащие в основе этих изменений, могут быть аналогичными механизмам нейротоксического действия возбуждающих аминокислот.

Согласно данному предположению, замедление развития толерантности к анальгетическому эффекту морфина при сочетанном введении его с антагонистами NMDA-рецепторов может объясняться их способностью снижать кальциевую трансмембранную проницаемость (Mayer, Miller, 1990). Другие вещества, уменьшающие транспорт ионизированного кальция через мембрану и/или обладающие мембраностабилизирующими свойствами (антагонисты медленных кальциевых каналов, агонисты  $\kappa$ -подтипа опиатных рецепторов), также способны снижать развитие толерантности к анальгезии, вызванной морфином (Contreras et al., 1988; Adamson et al., 1989; Takahashi et al., 1991). Возможная роль изменений клеточного метаболизма кальция подтверждается также данными о перекрестной толерантности между морфином и ионами лантана, ингибирующими трансмембранный транспорт ионов кальция (Майский и соавт., 1982). Вместе с тем, способность других классов веществ замедлять развитие толерантности может быть результатом их взаимодействия с NMDA-зависимыми процессами. Так, блокаторы медленных кальциевых каналов противодействуют эффектам NMDA на электрофизиологических моделях (Dingledine, 1983), агонисты  $\kappa$ -опиатных рецепторов обладают выраженными церебропротективными свойствами в отношении нейротоксичности, вызванной NMDA (Hudson et al., 1991).

Представляется интересным, что вещества, блокирующие развитие толерантности к морфину ( $\kappa$ -агонисты, клонидин), проявляют свойства блокаторов кальциевых каналов N-типа (Adamson et al., 1989). Блокаторы потенциалзависимых кальциевых каналов N-типа ( $\omega$ -конопептиды) обладают рядом специфических свойств антагани-

стов NMDA-рецепторов, например способностью подавлять развитие аллодинии и высвобождение медиаторов, вызванное глутаматом (Chaudieu et al., 1992; Chaplan et al., 1993).

Таким образом, антагонисты NMDA-рецепторов подавляют развитие толерантности к анальгетической активности морфина. Данный факт не вызывает сомнений, хотя и оставляет неразрешенными многие вопросы.

### 3.1.3. Толерантность к опиатной анальгезии

#### 3.1.3.1. Толерантность к эффектам фентанила и других опиатных агонистов

В подавляющем большинстве опубликованных работ изучали толерантность к эффектам морфина. Морфин — опиатный агонист, наиболее часто используемый в экспериментальных исследованиях. Однако для клинических исследований и клинической практики едва ли не больший интерес представляют другие опиатные агонисты (например фентанил). На настоящий момент опубликованы результаты лишь одного исследования, в котором изучали влияние антагонистов NMDA-рецепторов на развитие анальгетической толерантности к фентанилу (Bilsky et al., 1996). В этой работе исследовали влияние дизоципина и LY235959 на толерантность к анальгетическому эффекту фентанила при подкожном и внутривенном введении. Отсутствие эффекта может быть связано с применением этих антагонистов в относительно низких дозах. Действительно, при использовании антагонистов NMDA-рецепторов в более высоких дозах развитие толерантности к фентанилу замедляется. Сравнение развития толерантности к эффектам морфина и фентанила показывает, что в последнем случае требуются большие дозы антагонистов, хотя полного подавления толерантности не происходит даже при введении больших доз (рис. 3.4).

Как уже отмечалось, выраженность толерантности при длительном введении различных опиатных агонистов в эквивалентных дозах сильно варьируется. Имеющиеся данные указывают на большую амплитуду толерантности к эффектам морфина по сравнению с фентанилом (Emmett-Oglesby et al., 1988; Stevens, Yaksh, 1989; Sosnowski, Yaksh, 1990; Picker, Yarbrough, 1991; Paronis, Holtzman, 1992, 1994;

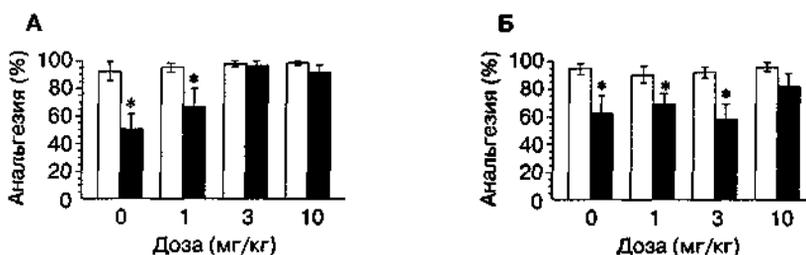


Рис. 3.4. Влияние D-CPPене на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина (А) и фентанила (Б) в тесте "отдергивания хвоста" (мыши линии BALB/c). Анальгетическую активность морфина и фентанила оценивали до (светлые столбики) и после (темные столбики) субхронического введения морфина и фентанила, соответственно. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с исходным уровнем

Duttaroy, Yoburn; 1995; Gerak, France, 1997; Walker et al., 1997). Можно предположить, что в основе количественных отличий между толерантностью к разным опиатным агонистам лежит бóльший или меньший вклад NMDA-рецепторов. Иными словами, при толерантности к морфину NMDA-зависимый компонент значительно больше, чем при толерантности к фентанилу. Хотя для проверки этой гипотезы необходимы дополнительные исследования с другими опиатными агонистами (пропаксифеном, меперидином, метадонном и др.), данные, представленные в последующих разделах, косвенно подтверждают это предположение.

### 3.1.3.2. Толерантность, вызванная нефармакологической стимуляцией

Толерантность к опиатной анальгезии может быть вызвана не только повторными инъекциями опиатных агонистов, но и многократным стрессированием экспериментальных животных. Например, животные с опытом повторных поражений в социальных конфронтациях с агрессивными сородичами менее чувствительны к эффектам морфина (Miczek, Winslow, 1987; Miczek, 1991). Введение антагонистов NMDA-рецепторов после каждой социальной конфронтации достоверно замедляет развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина (рис. 3.5<sup>1</sup>; Belozertseva, Bespalov, 1998).

Само по себе поражение в такой конфронтации (многократные атаки и укусы со стороны партнера) повышает болевые пороги, т. е. вызывает гипоалгезию. Помимо перекрестной толерантности к эффектам морфина было отмечено, что гипоалгетическое действие социального стресса блокируется введением опиатного антагониста налтрексона, что указывает на опиоидергическую природу этой гипоалгезии (Miczek, Winslow, 1987). Учитывая способность антагонистов NMDA-рецепторов (канальных блокаторов) ослаблять анальгетическое действие морфина у мышей, можно предположить, что в экспериментах с социальным стрессом эффекты дизоципина также основаны на взаимодействии с острой гипоалгезией, вызванной стрессом. Однако против такого предположения свидетельствуют данные о том, что

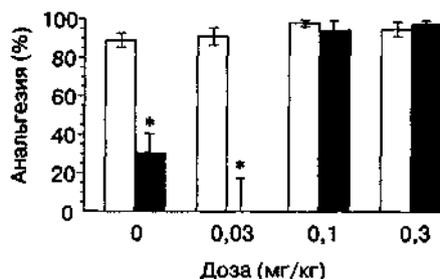


Рис. 3.5. Влияние дизоципина на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина в результате повторных поражений в социальных конфронтациях (тест "отдергивания хвоста", мыши линии BALB/c). Анальгетическую активность морфина (5 мг/кг) оценивали до (светлые столбики) и после (темные столбики) формирования опыта поражений в конфронтациях с агрессивными сородичами (по 20 атак в течение 5 последовательных дней). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с исходным уровнем

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. В. Белозерцевой.

антагонисты NMDA-рецепторов блокируют только неопиатный (нечувствительный к налоксону) компонент гипоалгезии, вызванной стрессом (Siegfried, de Souza, 1989; Marek et al., 1991В, 1992; Vaccarino et al., 1992).

### 3.1.3.3. Ассоциативная толерантность

Очевидно, что сочетанное применение с морфином средств, отрицательно влияющих на процессы памяти и обучения (например антагонистов NMDA-рецепторов), должно тормозить развитие ассоциативного компонента толерантности. В первой работе, посвященной изучению этого вопроса (Marek et al., 1991), исследовали влияние дизоцилпина на развитие толерантности к морфину при сочетанном системном введении. При этом дизоцилпин вводили через 2 ч после очередной инъекции морфина. Даже при отсроченном введении дизоцилпина скорость развития привыкания значительно замедлялась, на основании чего был сделан вывод о том, что дизоцилпин не влияет на ассоциативный компонент толерантности. Однако, на самом деле, единственный вывод, который можно было бы сделать исходя из результатов этого исследования, касается влияния антагонистов NMDA-рецепторов на неассоциативный компонент толерантности. К аналогичному выводу можно прийти и на основании анализа результатов других исследований.

Следует учитывать, что NMDA-рецепторы взаимодействуют с механизмами консолидации памятных следов (Ungerer et al., 1991), и, следовательно, при изучении влияния антагонистов этих рецепторов на ассоциативный компонент толерантности необходимо использовать иную методику (Siegel, 1988). Условнорефлекторный (ассоциативный) компонент толерантности выявляют после субхронического введения морфина путем сравнения эффекта тест-дозы морфина в "привычной" (ассоциированной с повторными инъекциями морфина) и "непривычной" (ассоциированной с инъекциями растворителя) обстановках. В таких условиях антагонисты NMDA-рецепторов подавляют развитие ассоциативного компонента толерантности. На рис. 3.6 показаны результаты экспериментов с мемантином<sup>1</sup>. Подобные данные были получены и в отношении ряда других антагонистов (Беспалов и соавт., 1994; Belozertseva, Bepalov, 1998).

Похожую методику использовали Трухилло и Акил (Trujillo, Akil, 1994), которые сделали заключение о том, что развитие ассоциативного компонента толерантности к морфиновой анальгезии не замедляется при сочетанном введении морфина и дизоцилпина. Действительно, согласно их сообщению, морфиновая анальгезия не отличалась у животных, получавших дизоцилпин и растворитель, когда индукцию и тестирование толерантности проводили в одной и той же обстановке ("ассоциативные" группы). Однако эти данные, скорее всего, не следует принимать во внимание, так как сочетанное введение дизоцилпина и морфина не оказывало никакого влияния на развитие толерантности в "ассоциативных" группах. Подобные результаты вызывают, по меньшей мере, удивление, так как в "ассоциативных" группах у животных развивается и ассоциативная, и неассоциативная толерантность. В другой части рассматриваемой работы было установлено, что дизоцилпин блокирует развитие неассоциативного компонента толерантности.

---

<sup>1</sup> Эксперименты [шполиелы совместно с И. В. Белозерцовой.

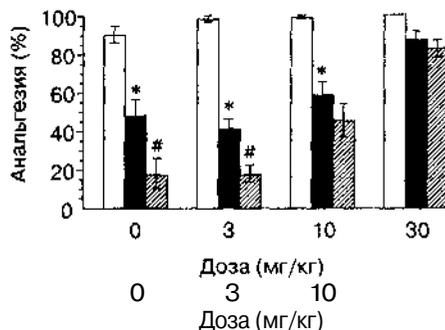


Рис. 3.6. Влияние мемантина на развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина (тест "отдергивания хвоста", мыши линии BALB/c). Анальгетическую активность морфина (5 мг/кг) оценивали до и после (заполненные столбики и столбики со штриховкой) субхронического введения морфина (20 мг/кг, 8 дней) Неассоциативный компонент толерантности — достоверные отличия (\*  $p < 0,05$ , тее г Тьюки) между исходной анальгетической активностью морфина (светлые столбики) и после повторного введения морфина в обстановке, ассоциированной с введениями растворителя (темные столбики) Ассоциативный компонент толерантности — достоверные отличия ( $p < 0,05$ , тест Тьюки) между анальгетической активностью морфина после повторного введения морфина в обстановке, ассоциированной с введениями растворителя (темные столбики), и в обстановке, ассоциированной с введениями морфина (столбики со штриховкой)

В любом случае способность антагонистов NMDA-рецепторов блокировать развитие толерантности к анальгетическому эффекту морфина, конечно же, невозможно объяснить только влиянием на ассоциативный компонент. Использование методики, в которой хроническая наркотизация производилась с помощью системы, медленно высвобождающей морфин (slow release preparation), позволило получить неоспоримые свидетельства замедления развития неассоциативной толерантности при сочетанном введении с дизоциллином (Ben-Eliyahu et al., 1992).

#### 3.1.3.4. Экспрессия толерантности

С клинической точки зрения большой интерес представляет влияние антагонистов NMDA-рецепторов не только на развитие толерантности, но и на способность изменять анальгетическую активность морфина у животных с уже выработанной толерантностью. Возможны два экспериментальных подхода к анализу влияния веществ на экспрессию толерантности. В нескольких исследованиях у животных сначала вырабатывали толерантность путем введения морфина без антагонистов NMDA-рецепторов, затем вводили морфин в сочетании с антагонистами в течение еще нескольких дней. Выявлено, что антагонисты NMDA-рецепторов ослабляют уже выработанную толерантность (Elliott et al., 1994a; Kolesnikov et al., 1994; см. также Allen, Dykstra, 1999). Кроме того, в этих работах установлено, что у животных, которым морфин вводили сочетанно с антагонистами NMDA-рецепторов, после прекращения введения фармакологических средств толерантность угасает быстрее.

Другой способ оценки влияния па экспрессию толерантности предусматривает однократное введение комбинации морфина и антагонистов NMDA-рецепторов животным с уже выработанной толерантностью. Па рис. 3.7 представлены результаты такого эксперимента.

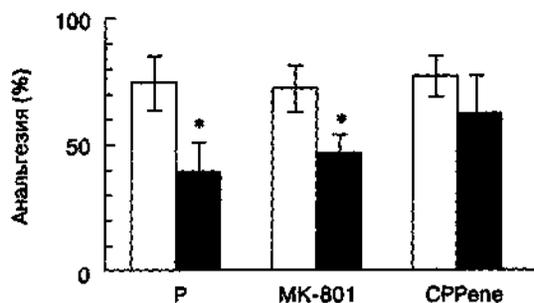


Рис. 3.7. Влияние дизоцилпина и D-CPPene на проявление (экспрессию) толерантности к анальгетическому эффекту морфина (тест "отдергивания хвоста", крысы линии Вистар). Анальгетическую активность морфина (5 мг/кг) оценивали до (светлые столбики) и после (темные столбики) субхронического введения морфина (20 мг/кг, 8 дней). Дизоцилпин (0,1 мг/кг), D-CPPene (3 мг/кг) или их растворитель (P) вводили однократно, одновременно с морфином за 30 мин до заключительного тестирования. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с исходным уровнем

Очевидно, что как в первом, так и во втором случае схема эксперимента не лишена изъянов. В первом случае необходимо учитывать фактор самопроизвольного угасания толерантности. Иными словами, толерантность, которая уже выработана, угасает, если ее не подкреплять все новыми инъекциями морфина. Во втором случае при тестировании сочетанного введения морфина и антагонистов NMDA-рецепторов интерпретация результатов осложняется способностью последних усиливать опиатную анальгезию (см. гл. 2.6.3). Действительно, результаты, представленные на рис. 3.7, можно объяснить различной способностью дизоцилпина и D-CPPene взаимодействовать с острой анальгетической активностью морфина. Только при тщательном подборе доз, которые не влияют на острый анальгетический потенциал морфина, можно сделать вывод о влиянии антагонистов NMDA-рецепторов на экспрессию опиатной толерантности (см. также Trujillo, Akil, 1994).

### 3.1.3.5. Острая толерантность

Сочетанное введение морфина и антагонистов NMDA-рецепторов приводит не только к усилению, но и к значительному пролонгированию анальгетической активности опиатных агонистов (Ben-Eliyahu et al, 1992; Grass et al., 1996; Bespalov et al., 19986). Имеющиеся экспериментальные данные касаются только морфина, но, на наш взгляд, важность этой информации для объяснения механизмов опиатной толерантности несомненна. На рис. 3.8 показано влияние D-CPPene на длительность морфиновой анальгезии<sup>1</sup>. Следует обратить особое внимание на то, что пролонгирование анальгетической активности морфина наблюдали при введении D-CPPene в дозах, в которых это вещество не обладало собственной активностью и не усиливало эффекты морфина вскоре после инъекции последнего (например через 30-60 мин) Более того, получены также данные, что эффекты D-CPPene не могут быть объяснены с позиции фармакокинетики (Bespalov et al., 19986).

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с М Ф Кудряшовой

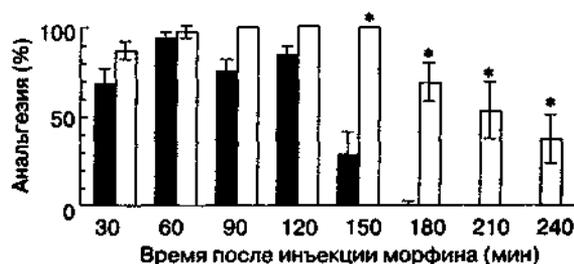


Рис. 3.8. Влияние D-CPPEne на продолжительность гипоалгетического эффекта морфина (тест "отдергивания хвоста") у крыс линии Вистар. D-CPPEne (1 мг/кг; светлые столбики) или его растворитель (темные столбики) вводили за 30 мин до морфина (10 мг/кг). \* $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, получавших растворитель вместо D-CPPEne

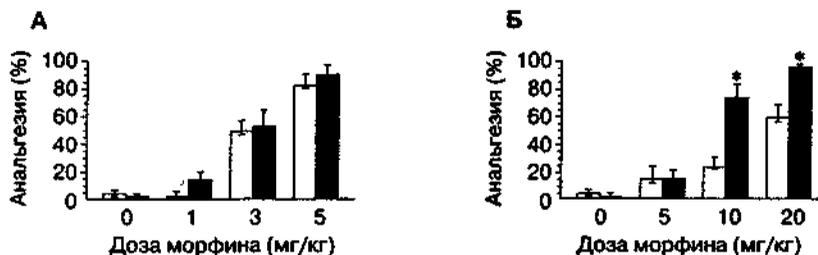
Пролонгирование анальгезии при сочетанном введении морфина и антагонистов NMDA-рецепторов может рассматриваться как признак замедления развития острой толерантности к морфину (Ben-Eljahu et al., 1992). Эта гипотеза основывается на опытах, доказывающих, что продолжительность опиатной анальгезии значительно меньше, чем можно было бы предположить, исходя из кривой "время-концентрация" (рис. 3.9; Kissin et al., 1991a).

Ввиду того что антагонисты NMDA-рецепторов тормозят развитие опиатной толерантности, результаты вышеописанного эксперимента можно интерпретировать как замедление развития острой толерантности. По крайней мере известно, что фармакокинетические свойства D-CPPEne позволяют предполагать присутствие в плазме крови значимых концентраций этого вещества в течение нескольких часов после инъекции (Herrling et al., 1997). В другой серии экспериментов установлено, что антагонисты NMDA-рецепторов (включая D-CPPEne; Vespalov et al., 19986) усиливают анальгетическое действие морфина даже при введении их через 2-3 ч после инъекции морфина, т. е. тогда, когда эффект морфина достоверно ослабевает в соответствии с концепцией острой толерантности.

Можно доказать, что относительно короткодействующие глициновые антагонисты NMDA-рецепторов (ACEA-1021, MRZ-2/576) усиливают антиноцицептивное действие морфина при введении не сразу, а через 2 ч после инъекции морфина



Рис. 3.9. Схематическое представление концепции острой толерантности



**Рис. 3.10.** Влияние ACEA-1021 на анальгетический эффект морфина (тест "отдергивания хвоста", беспородные мыши). ACEA-1021 (10 мг/кг; светлые столбики) или его растворитель (темные столбики) вводили одновременно с морфином (А) или через 90 мин после морфина (Б). Тест на анальгезию проводили через 30 мин (А) или 120 мин (Б) после введения морфина (т. е. всегда через 30 мин после инъекции ACEA-1021). \* $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, получавших растворитель вместо ACEA-1021 (темные столбики)

(рис. 3.10). Эти данные подтверждают фармакодинамическую природу острой толерантности к эффектам морфина и указывают на NMDA-рецепторный механизм этого феномена.

### 3.1.3.6. Отсроченное введение антагонистов NMDA-рецепторов

При исследовании влияния антагонистов NMDA-рецепторов на развитие и экспрессию острой толерантности к анальгетическому эффекту морфина установлено, что функциональная активность NMDA-рецепторов повышается вследствие острой стимуляции опиатных рецепторов. Есть также основания предполагать общность механизмов острой и субхронической толерантности. Подобные предположения подтверждают результаты экспериментов, в которых антагонисты NMDA-рецепторов вводили с различными интервалами после инъекций морфина. Марек и коллеги (Marek et al, 19916), которые первыми исследовали влияние отсроченного введения антагонистов NMDA-рецепторов, оценивали неассоциативный компонент толерантности (см. гл. 3.1.3). Следует отметить, что в этом исследовании применяли дизопилпин, длительность действия которого составляет несколько часов (Hucker et al., 1983) и который поэтому нельзя использовать для анализа временных параметров индукции толерантности. Альтернативный и более адекватный подход заключается в применении антагонистов NMDA-рецепторов ультракороткой продолжительности действия, например глицинового антагониста MRZ-2/576.

Наличие у MRZ-2/576 короткого периода полувыведения было выявлено в поведенческих экспериментах (угнетение судорог, вызванных максимальным электрошоком) и подтверждено данными микродиализа мозга (Parsons et al., 1997; Hesselink et al, 1999). Через 1 ч после инъекции MRZ-2/576 (20 мг/кг) не оказывал противосудорожного действия. При введении совместно с ингибитором органического транспорта пробенацидом MRZ-2/576 подавлял развитие судорог у 80 % мышей даже через 120 мин после введения (Parsons et al., 1997). Значение  $T_{1/2}$  для MRZ-2/576 (30 мг/кг) составляет 20 мин (Hesselink et al., 1999). Кроме того, следует отметить, что нет никаких дан-

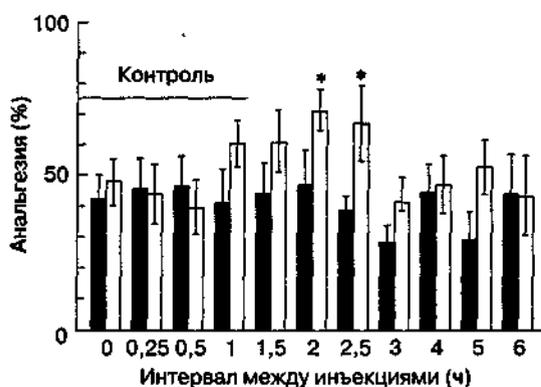


Рис. 3.11. Влияние MRZ-2/576 на развитие толерантности к анальгетическому действию морфина (тест "отдергивания хвоста", мыши линии SHR). Для индукции толерантности вводили морфин (20 мг/кг) на протяжении 8 дней. MRZ-2/576 (10 мг/кг; светлые столбики) или его растворитель (темные столбики) вводили после каждой инъекции морфина. По оси абсцисс — интервалы между инъекциями морфина и MRZ-2/576. Анальгетическая активность тест-дозы морфина (5 мг/кг) в контрольных группах (растворители вместо MRZ-2/576 и морфина) показана как горизонтальная черта с надписью "Контроль". \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группой, получавшей растворитель вместо MRZ-2/576

ных, указывающих на образование биологически активных веществ при метаболической деградации MRZ-2/576. Столь подробное описание экспериментов, доказывающих короткий период полужизни MRZ-2/576, представляется исключительно важным и оправданным в свете данных, представленных на рис. 3.11<sup>1</sup>.

В экспериментах обнаружено, что MRZ-2/576 блокировал развитие толерантности к морфиновой анальгезии только в тех случаях, если его вводили либо через 2–2,5 ч после морфина (рис. 3.11; Vespalov et al., 1998г), либо в сочетании с веществами, существенно удлиняющими продолжительность его действия (пробенецидом).

Таким образом, результаты экспериментов по изучению острой толерантности и отсроченного введения антагонистов NMDA-рецепторов указывают на возможное участие гиперактивных NMDA-рецепторов в ослаблении антиноцицептивной активности морфина, например при развитии толерантности.

### 3.1.4. Толерантность к другим эффектам опиатов

Как уже отмечалось, в большинстве исследований оценивали влияние антагонистов NMDA-рецепторов на развитие толерантности к анальгетическому действию морфина. Другие эффекты морфина были предметом изучения ограниченного числа работ. На первый взгляд, объяснение для такого дисбаланса найти трудно. Возможно, что причиной более пристального внимания к антиноцицептивной активности являются перспективы клинического использования полученной информации. Однако можно также предположить, что существенное влияние на выбор схемы исследования оказывают данные об отсутствии влияния антагонистов NMDA-рецепторов на иные (неанальгети-

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. В. Белозерцевой, В. Данишем.

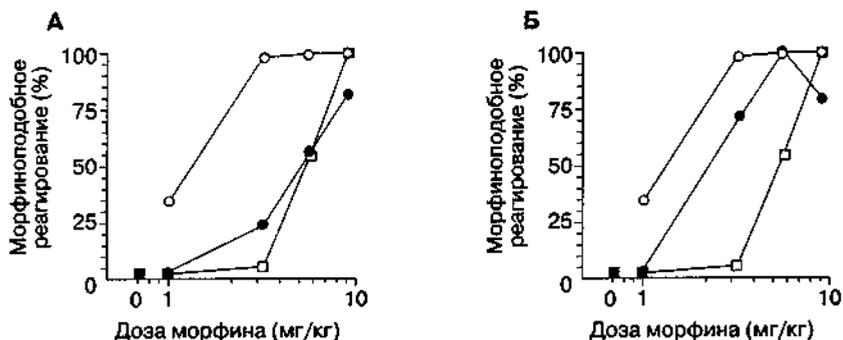


Рис. 3.12. Влияние дизоцилпина (А) и D-CPPene (Б) на развитие толерантности к дискриминативным стимульным свойствам морфина (крысы Лонг-Эванс). Животным, обученным различать инъекции морфина (3,2 мг/кг) и его растворителя, в течение 14 дней вводили морфин (20 мг/кг, 2 раза в день) в сочетании с дизоцилпином (0,1 мг/кг), о-CPPene (5,6 мг/кг) или их растворителем. Во время индукции толерантности ежедневные тренировки прекращали. О — кривая "доза-эффект" для морфина до индукции толерантности, а — после развития толерантности (сочетанное введение морфина и растворителя вместо антагониста NMDA-рецепторов), • — после развития толерантности (сочетанное введение морфина и антагониста NMDA-рецепторов)

ческие) эффекты морфина. Так, Бхаргава и Матвишин (Bhargava, Matwyshyn, 1993) установили, что дизоцилпин замедляет развитие толерантности к анальгетическому, но не гипертермическому эффекту морфина. Более того, дизоцилпин не влияет на развитие толерантности к дискриминативным стимульным свойствам морфина (рис. 3.12<sup>1</sup>).

Интересно, что в последнем случае развитие толерантности достоверно ослаблялось введением D-CPPene (только в высокой дозе; рис. 3.12) и элипродила, но не глицинового антагониста (+)-НА-966 (Bespalov et al, 1999a). Такие результаты наводят на предположение о нейрхимической неоднородности толерантности к различным эффектам морфина.

### 3.2. Толерантность к эффектам других психоактивных веществ

Другие исследованные вещества следует разделить на две группы. Первая группа — агонисты б- и х-опиатных рецепторов. В центре внимания ученых было в основном развитие толерантности к анальгетическим эффектам этих веществ. В целом, имеющиеся экспериментальные свидетельства весьма противоречивы. Как замедление развития толерантности, так и отсутствие эффекта антагонистов NMDA-рецепторов было отмечено для толерантности к агонистам и 5-опиатных рецепторов ([о-Пен<sup>2</sup>, о-Пен<sup>5</sup>]энкефалин; KolesnikovetaL, 1994; [о-Ала<sup>2</sup>, Глу<sup>4</sup>]дельторфин; Bilskyetal., 1996), и Хгрeцепторов (U-50.488H; KolesnikovetaL, 1993,1994; Bhargava, 1995; Elliott et al., 19946, 1995). Изменений в выраженности толерантности к агонистам х<sub>3</sub>-рецепторов (налоксон-бензоилгидразон; Kolesnikov et al., 1993,1994; Elliott et al., 19946) отмечено не было. Таким образом, антагонисты NMDA-рецепторов по-разному влияют на развитие толерантности к агонистам опиатных рецепторов всех подтипов.

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с П. М. Бирдсли, Р. Л. Балстером.

Вторая группа исследованных веществ довольно многообразна и включает в себя представителей многих известных классов психоактивных веществ. Антагонисты NMDA-рецепторов замедляют развитие толерантности к бензодиазепинам (File, Fernandes, 1994), барбитуратам (Oh et al., 1997), этанолу (Szaby et al., 1994; Karcz-Kubicha, Liljequist, 1995), никотину (Shoaib et al., 1994), D<sup>4</sup>-тетрагидроканнабинолу (Thorat, Bhargava, 1994). Особый интерес вызывает способность антагонистов NMDA-рецепторов блокировать исключительно ассоциативную толерантность к этанолу (Khanna et al., 1994; Szaby et al., 1994). Очевидно, что на развитие толерантности к этанолу, а также и к представителям других классов фармакологических средств большое влияние оказывают фармакокинетические факторы, которые, как правило, не учитываются при анализе эффектов антагонистов NMDA-рецепторов.

Обращает на себя внимание тот факт, что все перечисленные вещества вызывают зависимость при длительном введении. Неудивительно, что эти результаты значительно повлияли на формирование взглядов о ключевой роли NMDA-рецепторов в процессах выработки лекарственной зависимости.

### 3.3. Теоретическое обоснование эффектов антагонистов NMDA-рецепторов

#### 3.3.1. Внутриклеточные механизмы адаптации

Описанные выше экспериментальные свидетельства влияния антагонистов NMDA-рецепторов на развитие толерантности, и в особенности толерантности к антиопиоцептивной активности морфина, позволяют существенно дополнить и/или изменить представления о механизмах развития толерантности.

Один из наиболее существенных выводов, который можно сделать на основании имеющихся данных, заключается в признании ключевой роли гиперактивации NMDA-рецепторов в развитии толерантности к морфину (и, возможно, к другим психоактивным веществам). Доказательство этого положения следует разбить на несколько основных пунктов.

Во-первых, в исследованиях, выполненных Симонне и его коллегами (Larcher et al., 1998; Laulin et al., 1998, 1999), выявлено, что через несколько часов после введения героина развивается гипералгезия, которая блокируется введением антагонистов NMDA-рецепторов. При повторном введении героина развивающаяся гипералгезия накапливается, все более и более противодействуя его анальгетическому эффекту. Скорее всего, аналогичные процессы возникают и при введении морфина. Ослабляя эту гипералгетическую реакцию, антагонисты NMDA-рецепторов оказываются способными как удлинять морфиновую анальгезию, так и восстанавливать анальгетическую активность морфина у животных с острой толерантностью (см. гл. 3.1.3.5). Более того, именно благодаря влиянию на постепенно развивающуюся гипералгезию, антагонисты NMDA-рецепторов угнетают развитие толерантности при отсроченном введении (см. гл. 3.1.3.6).

Взаимодействие гипоалгезии (вследствие непосредственной стимуляции опиатных рецепторов) и компенсаторной гипералгезии, опосредованной NMDA-рецепторами, несомненно, является очень динамичным процессом. Введение опиатного антагониста вскоре (через 30-60 мин) после введения опиатного агониста позволяет гипералгезии проявиться раньше, чем в случае без опиатного антагониста (Larcher et

al, 1998; Laulin et al, 1998, 1999). Введение опиатного антагониста налоксона через 2 ч после однократной инъекции морфина (10 мг/кг) усиливает спинальные эффекты NMDA-рецепторов (Kreeger et al., 1994; Yushmanov, Larson, 1994). Другим проявлением этого феномена является сенситизация к опиатным антагонистам, развивающаяся после однократной инъекции морфина (см. гл. 4.4.1.2).

Результаты всех вышеописанных экспериментов свидетельствуют о том, что критический период для развития толерантности (острой и субхронической) приходится на 2-4 ч с момента введения морфина. Это заключение находится в полном соответствии с результатами исследования временной кинетики развития острой толерантности к морфину (Novav, Weinstock, 1987). Установлено, что феномен острой толерантности можно продемонстрировать с помощью двух инъекций морфина, производимых с различными интервалами. Активность второй дозы значительно снижается при введении через 4 ч после первой. Более того, если длительность действия морфина ограничить до 75 мин путем введения налоксона (или используя короткодействующий агонист фентанил), толерантность ко второй дозе все равно развивается при условии, что второе введение осуществлено спустя 4 ч после первого. Однако если налоксон ввести на пике действия морфина (через 30 мин), толерантность не развивается.

Во-вторых, есть данные о том, что агонисты глутаматных рецепторов (включая NMDA) вызывают при интратекальном введении и гиперестезию, и гиперрефлексию, проявляющуюся поведением "самокусания", чесанием и т. д. (Yaksh et al., 1986; Urea, Raigorodsky, 1988; Lutfy, Weber, 1996). Иными словами, повышение активности NMDA-рецепторов путем непосредственной активации этих рецепторов агонистами коррелирует с облегчением проведения ноцицептивной информации.

В-третьих, известно, что одним из внутриклеточных последствий стимуляции  $\mu$ -опиатных рецепторов является активация протеинкиназ A и C, которые регулируют активность NMDA-рецепторов путем фосфорилирования внутриклеточного домена (Gerber et al., 1989; Chen, Huang, 1991; Mayer et al., 1999). Изменения функциональной активности NMDA-рецепторов вследствие опиатной стимуляции могут рано или поздно проявиться адаптивными изменениями уровней экспрессии NMDA-рецепторного комплекса или его составляющих. Преходящая (кратковременная) стимуляция NMDA-рецепторов после системного введения морфина сопровождается последующим снижением уровня экспрессии мРНК для субъединиц NMDA-рецептора (Le Greves et al., 1998). Предполагая активацию NMDA-рецепторов, зависимую от PKA и/или PKC, следует упомянуть конкретные субъединицы NMDA-рецепторов (NR2A и NR2B), которые активируются форболовыми эфирами (Yamakura, Shimoji, 1999). Следовательно, способность антагонистов NMDA-рецепторов замедлять развитие толерантности к опиатной анальгезии должна напрямую зависеть от профиля связывания антагониста с NMDA-рецепторами с различным субъединичным составом. Эта способность, видимо, зависит не только от субъединицы NR2, но и от NR1. Например, известно, что кластеризация NMDA-рецепторов (см. гл. 1.5.2) зависит от присутствия сплайс-варианта субъединицы NR1, содержащей фрагмент C1 (Ehlers et al., 1995; Tingley et al., 1997).

Таким образом, общую схему взаимодействия опиатного и NMDA-рецепторов в контексте развития толерантности можно представить следующим образом (рис. 3.13; см. также Mayer et al., 1999). Введение морфина активирует опиатные рецепторы, уси-

ливающие активность ПКК и ПКА, которые, в свою очередь, повышают функциональную готовность NMDA-рецепторов, что в конце концов проявляется гиперестезией, гипералгезией и снижением анальгетического потенциала морфина. Интересно, что предположение о развитии гипералгетических реакций лежит в основе ряда современных теорий развития толерантности (Siegel, 1988; и др.). Более подробно применение этого принципа для объяснения развития толерантности обсуждается в гл. 3.3.3

Аналогичная схема может быть предложена для объяснения развития острой толерантности к другим нейроактивным веществам, таким как, например, этанол (Chandler et al., 1998). Однократное применение этанола *in vitro* вызывает подавление возбуждающих постсинаптических потенциалов в гиппокампе, опосредованных NMDA-рецепторами. Однако этот эффект этанола через некоторое время ослабевает, свидетельствуя о развитии острой толерантности. Острая толерантность к этанолу не наблюдается у мышей с "выключенным" (нокаут) геном, контролирующим экспрессию тирозиновой киназы Fyn (Miyakawa et al., 1997).

Поскольку NMDA-рецепторы играют определенную роль в процессах клеточной смерти (см гл. 1.3.1), развитие гиперактивности NMDA-рецепторов вследствие введения различных нейроактивных веществ может отражаться даже в избыточной гибели нейронов в отдельных структурах ЦНС. Например, развитие толерантности к опиатной анальгезии сопровождается появлением так называемых "темных" нейронов в спинном мозге, соответствующих по всем характеристикам нейронам, погибшим по механизмам "программированной" смерти (апоптоз; Mayer et al., 1999). Аналогичное нейротоксическое действие оказывает длительное введение этанола (Chandler et al., 1993).

Далее можно предположить, что механизмы, ответственные за развитие и проявление острой толерантности, каким-то образом принимают участие в формировании субхронической толерантности. Однако такое предположение непременно основывается на допущении, что в процесс вовлекается как минимум еще один механизм. Дело в том, что особенностью субхронической толерантности (т. е. толерантности, сопровождающей повторные введения опиатного агониста) является постепенное увеличение ее амплитуды, т. е. прогрессивное снижение анальгетической активности опиатного аго-

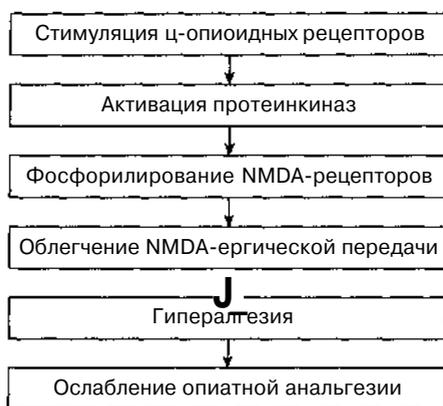


Рис. 3.13. Схематическое представление механизма развития гипералгезии и острой толерантности после однократного введения морфина (см объяснения в тексте)

ниста. Действительно, как уже отмечалось, гипералгезия, развивающаяся вследствие острой стимуляции опиатных рецепторов, обладает способностью накапливаться. Здесь представляется уместным вспомнить о различиях в методах индукции толерантности (дробное или постоянное введение), о которых говорилось выше. Для развития толерантности вследствие постоянной инфузии опиатного агониста, пожалуй, никакого дополнительного механизма не требуется. Постоянная стимуляция опиатного рецептора может оказаться единственным фактором, ответственным за накопление гиперактивности NMDA-рецепторов и развитие толерантности.

При дробных введениях опиатного агониста из-за ограничений, зависящих от фармакокинетического профиля вещества, стимуляция рецептора сменяется периодами отсутствия стимуляции. Такое чередование дает возможность организму быстро компенсировать изменения, вызванные введением опиата, и восстановить ресурсы без каких-либо адаптивных перестроек. Очевидно, что на самом деле все обстоит иначе, и адаптивные изменения развиваются.

Данные о развитии гиперактивности NMDA-рецепторов вследствие введения нейроактивных веществ указывают на определяющую роль посттрансляционных механизмов в развитии толерантности. Уже подчеркивалось, что развитие толерантности к опиатным агонистам не удастся объяснить изменениями количества и/или аффинности опиатных рецепторов. Для этанола складывается такая же картина (Chandler et al, 1997,1998).

Следовательно, необходим поиск дополнительных механизмов, которые были бы ответственны за удержание компенсаторных изменений, запускаемых острой стимуляцией опиатных рецепторов.

### 3.3.2. Системная теория боли

В обзоре Ф. Колперта (Colpaert, 1996) подводится итог исследованиям, начатым еще в середине 1970-х гг. и посвященным экспериментальному доказательству отсутствия (!) у опиатов способности вызывать толерантность. По мнению автора, толерантность (снижение активности вещества при повторном введении), несмотря на устоявшуюся точку зрения, не является непременным атрибутом фармакологического действия агонистов опиатных рецепторов. Для объяснения же экспериментальных данных, свидетельствующих об обратном, Ф. Колперт предлагает собственную системную теорию боли и ноцицепции.

Эта теория на уровне абстрактных размышлений и математических выкладок позволяет создать модель системы болевой чувствительности и математически смоделировать работу реальной физиологической системы болевой чувствительности при различных видах болевой стимуляции (т. е. острой и хронической), а также при воздействии опиатов (рис. 3.14). Ф. Колперт вводит несколько переменных, необходимых для объяснения основных понятий теории:  $s_p$  — внешняя стимуляция системы (болевая стимуляция);  $b$  — интенсивность болевого ощущения,  $c$  — анальгетический эффект опиатов. Интенсивность внешней стимуляции отражается положением на оси "физической" активности  $\phi_a$ . Интенсивность болевых ощущений отражается положением на оси "физиологической" активности  $s_p$ . В состоянии покоя ("нормальная стимуляция") в каждый момент времени уровню "физиологической" активности соответствует интегрированный временной показатель этой активности —  $c$ . В нормальном

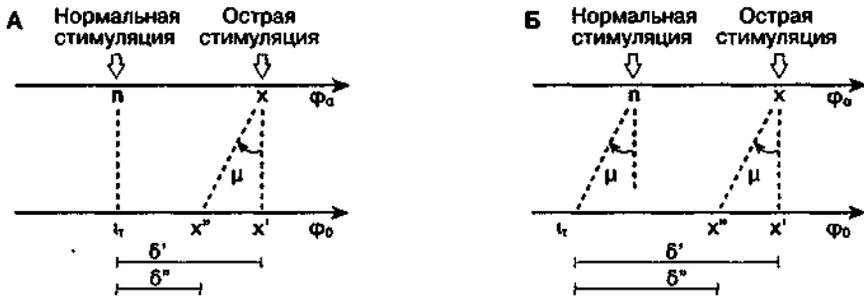


Рис. 3.14. Схематическое представление основных положений системной теории боли и ноцицепции Ф. Колпета (объяснения в тексте)

организме (рис. 3.14А) предъявление болевого стимула ("острая стимуляция", значение  $x$  на оси  $\Phi_a$ ) вызывает физиологический ответ, измеряемый как разность  $c$  и  $x'$  (обозначено как  $b'$ ). Однократное введение опиатного агониста снижает болевое ощущение ( $x''$ ), и физиологический ответ системы также уменьшается (разность  $c$  и  $x''$ , обозначенная как  $b''$ ). Для дозы (или концентрации) опиата введена соответствующая переменная  $c$ , которая характеризует амплитуду анальгетического эффекта.

В организме, подвергшемся повторным воздействиям опиатов, все представляется иначе (рис. 3.14Б). Основным отличием является сдвиг "физиологической" активности в состоянии покоя. Следует обратить внимание на то, что болевое ощущение, вызываемое тем же болевым стимулом, отражается в тех же болевых ощущениях ( $x'$ ). После введения опиата интенсивность болевого ощущения ("физиологическая" активность) та же, что и для нормального организма ( $x''$ ).

Главная особенность системы состоит в том, что поступающий болевой сигнал обрабатывается таким образом, что физиологический ответ системы (но не болевое ощущение!) всегда равен разности физиологической активности в состоянии покоя и после предъявления стимула. Эффект опиата всегда определяется разностью физиологической активности  $x''-x'$ . Зависимость между  $x''-x'$  и дозой опиата и, линейна и неизменна во времени, т. е. предполагается отсутствие фармакологической толерантности. В свою очередь, интенсивность болевого ощущения  $b$  является разностью физиологического ответа системы  $\Phi_a$  ( $x'-x''$ ) и  $c$ . Этот интегрированный показатель ( $c$ ) является функцией времени и физиологической активности системы  $\Phi_0$  и постоянно изменяется. Так, болевая стимуляция приводит к возрастанию (не отражено на рис. 3.14 Б), а введение опиатов — к уменьшению физиологической активности и, следовательно,  $c$ .

Толерантность, наблюдаемая в экспериментальных условиях, является "кажущейся" толерантностью, так как большинство методов оценки болевого реагирования определяет эффект опиата как соотношение  $b''$  и  $b'$ , т. е. интенсивности болевых ощущений в присутствии и при отсутствии опиатной стимуляции. Очевидно, что отношение  $b': b''$  больше для нормального организма (рис. 3.14А), чем для организма, перенесшего повторное введение опиата (рис. 3.14Б).

На основании этой математической модели автор и формулирует основные положения системной теории. Так, хроническое введение опиатов (при отсутствии болевой стимуляции) должно приводить к гипералгезии, так как введение опиатов сни-

жает физиологический ответ системы и, следовательно, ц. Гипералгезия определяется путем сравнения значений  $b'$  на рис. 3.14А и 3.14Б.

Появление гипералгезии и приводит к необходимости увеличения дозы опиатов (толерантность). В то же время хроническая болевая стимуляция должна приводить к развитию гипоалгезии, а кривая "доза-эффект" для опиатов — смещаться влево. И последнее, наиболее важное положение: при хроническом назначении опиатов в условиях хронической боли в дозировке, адекватной для купирования болей, но не более того, следует ожидать сохранения нейтрального значения  $i_r$ , а следовательно, анальгетический эффект опиатов сохранится.

Для моделирования хронической боли был разработан и испытан метод инокуляции в основание хвоста крыс микроорганизма *Mycobacterium butyricum*, приводящего к развитию полиартрита. Анальгезию при этом оценивали в тесте "иммерсии хвоста", при котором хвост животного погружается в горячую воду (55 °С). Несмотря на довольно веские доказательства адекватности данного метода для моделирования хронической боли у животных, следует заметить, что это единственная модель, на которой можно получить результаты, удовлетворяющие положениям системной теории.

Результаты экспериментов, указывающие на развитие опосредованной NMDA-рецепторами гипералгезии после введения опиатного агониста (см. гл. 3.3.1), также находятся в соответствии с системной теорией Ф. Колперта. Эта теория предполагает существование адаптивных изменений при длительном введении опиатов, но не указывает на механизмы формирования этих изменений.

### 3.3.3. Концепция "внутрилекарственного обусловливания"

Рассмотрим вначале механизм возникновения "ассоциативной" (условнорефлекторной) толерантности. Для удобства анализа следует определить стимулы и реакции, которые выступают в роли основных элементов классического (павловского) обусловливания. Условным раздражителем являются обстановочные стимулы (процедура инъекции, место инъекции и др.). В роли безусловного раздражителя выступает стимуляция опиатных рецепторов агонистом (например морфином). Мы предполагаем, что гипералгезия (или, точнее, гиперактивация NMDA-рецепторов), развивающаяся вследствие инъекции морфина, может служить в качестве безусловной реакции, которая вступает в пространственно-временную связь с условным раздражителем. Такое предположение позволяет в полном соответствии с классическим павловским анализом и данными экспериментальных работ по фармакологии опиатной толерантности предсказать выработку условной гипералгетической реакции, которая способна противодействовать анальгетическому эффекту опиата и проявляться как фармакологическая толерантность.

В качестве иллюстрации приведем эксперимент, выполненный Ибуки и соавторами (Ibuki et al., 1997). Крысам вводили интратекально в течение 7 дней морфин (или его растворитель; постоянная инфузия) в комбинации с системными дробными инъекциями налоксона (или его растворителя; один раз в день). В группе животных, получавших морфин + налоксон, начиная с 5-го дня инъекции налоксона предшествовало развитие гипералгезии. Кроме того, при тестировании анальгетической активности морфина на 8-й день выявлено, что в этой группе толерантность была значительно выше, чем в группе, получавшей морфин без налоксона. Был сделан вывод

о том, что усиление высвобождения глутамата после инъекции налоксона является причиной большей толерантности в группе "морфин + налоксон". Можно добавить, что процедура введения налоксона выступила в роли условного сигнала, вступившего в ассоциативную связь с повышением активности глутаматергической передачи.

В работах И. П. Павлова и его коллег было доказано, что одной из форм внутреннего торможения является так называемый рефлекс на запаздывание. Иными словами, условная реакция может появляться с задержкой, соответствующей интервалу между предъявлением условного и безусловного раздражителей. Вызываемая острым введением морфина гиперактивность NMDA-рецепторов (и гипералгезия), вероятнее всего, наблюдается через несколько часов после введения опиата (см. гл. 3.3.1). Следовательно, одним из аргументов против предлагаемого объяснения ассоциативной толерантности может стать рефлекс на запаздывание. Однако более внимательный анализ механизмов обусловливания позволяет отбросить такие возражения.

Во-первых, рефлекс на запаздывание зависит от типа (модальности) условного стимула. Например, образование рефлекса на запаздывание более вероятно со световыми и тактильными стимулами, чем со звуком (Павлов, 1952, с. 60). В отношении опиатной толерантности это положение полностью подтверждается противоречивостью данных о гипералгезии, обусловленной введением морфина. Теория условно-рефлекторной толерантности Зигела основывалась на данных об условной гипералгезии, хотя эти результаты не всегда были воспроизводимыми. Причина противоречий, очевидно, кроется в выборе условного стимула. Например, условная анальгезия, а не гипералгезия развивается при сочетании инъекций морфина с вкусовыми условными стимулами (Miller et al, 1990).

Во-вторых, временные паттерны экспрессии условной реакции значительно зависят от интервала между условным и безусловным раздражителями. Например, выявлено, что экспрессия условной реакции более выражена и начинается раньше, если во время выработки рефлекса условный и безусловный раздражители предъявлялись одновременно (Купалов, 1978, с. 20-21).

В-третьих, самым главным аргументом в защиту предлагаемого механизма ассоциативной толерантности является то, что рефлекс на запаздывание может сам угнетаться по принципу внешнего торможения (Павлов, 1952, с. 61). Эти эксперименты были впервые выполнены Завадским (1908), установившим, что рефлекс на запаздывание отсутствует, если во время теста после предъявления условного стимула следует новый стимул. При исследовании толерантности к морфиновой анальгезии в роли такого стимула выступает процедура тестирования (например тесты "отдергивания хвоста" или "горячая пластина"). Предъявление малознакомого стимула (например термическое воздействие) становится причиной внешнего торможения рефлекса на запаздывание и приводит к "преждевременному" проявлению условной гипералгезии.

Теперь обратимся к неассоциативному компоненту толерантности. В начале обсуждения следует сделать важное замечание, касающееся разграничения ассоциативного и неассоциативного компонентов. Далее будет представлена гипотеза "внутрилекарственного" обусловливания, на основании которой можно сделать предположение, что "неассоциативная" толерантность может, как ни парадоксально, иметь отчасти условно-рефлекторную природу. Выдвигая такое предположение, мы ни в коем случае не пытаемся объяснить выработку толерантности исключительно на основе ассоциативных механизмов и тем самым отвергнуть другие возможные механизмы (биохимические,

молекулярные и т. д.). На данный момент мы лишь утверждаем, что влияние ассоциативных процессов гораздо больше, чем считалось до сих пор.

Прежде всего следует по аналогии с вышеописанным анализом ассоциативной толерантности определить стимулы и реакции, которые выступают в роли основных элементов обусловливания. Единственное отличие будет заключаться в предположении, что в роли условного раздражителя могут выступать собственные эффекты опиата. Иными словами, мы допускаем, что эффекты одного и того же исследуемого вещества (к которому развивается толерантность) могут служить в качестве условного раздражителя и безусловной реакции. Гипералгезия (или, точнее, гиперактивация NMDA-рецепторов), развивающаяся вследствие инъекции морфина, является безусловной реакцией, которая вступает в пространственно-временную связь с другим эффектом морфина. Исходя из теории классического обусловливания, последний должен во времени предшествовать гипералгезии. Роль условного сигнала могут играть субъективные эффекты морфина. Такое предположение основано на следующих неоспоримых фактах.

На настоящий момент опубликованы результаты около 40 экспериментальных исследований, в которых фармакологические средства были использованы в качестве условных раздражителей. Например, установлено, что у животных, которым в черную субстанцию был введен селективный дофаминергический нейротоксин 6-гидроксидофамин (истощает пресинаптические запасы дофамина), развивается гиперчувствительность постсинаптических дофаминовых рецепторов на стороне поражения. В результате эффекты агонистов постсинаптических дофаминовых рецепторов (апоморфина) значительно усиливаются, проявляясь контралатеральными вращениями. Если апоморфин применять несколько раз и перед каждой инъекцией апоморфина вводить вещество, лишенное дофаминергической активности, а также способности усилить моторную деятельность (например скополамин), то это вещество приобретает в конце концов способность вызывать контралатеральные вращения подобно апоморфину (Carey, 1991). Очевидно, что в этом случае скополамин является условным стимулом.

Аналогичные данные были получены в отношении ряда других психоактивных веществ, включая морфин (Revusky et al, 1982; Lett, 1986, 1992; Borgmann, Overton, 1993, 1996). Наиболее эффективные результаты с морфином отмечены в экспериментах по условной эмоциональной реакции (Borgmann, Overton, 1993, 1996). Удары электрического тока по лапам являются исключительно мощным безусловным стимулом, заставляющим животное (крысу) останавливать текущую деятельность (например нажатия на педаль для получения пищи). Если введение морфина сочетать с аверсивной стимуляцией, то впоследствии голодные животные после инъекции морфина отказываются от оперантной деятельности, ведущей к получению пищи.

Одним из основных отличий фармакологических средств от других условных раздражителей (экстероцептивной природы) является постепенное развитие эффектов. Более того, необходимо сказать, что из-за постепенного поступления вещества в плазму крови и в ткани различные эффекты вещества начинают проявляться через неодинаковое время после его инъекции. Динамика развития эффектов во времени определяется несколькими факторами: а) взаимодействием вещества с несколькими рецепторами или подтипами рецепторов; б) скоростью проникновения в различные ткани, структуры; в) минимальным количеством связанных рецепторов, необходимым для проявления эффекта.

Все сказанное выше позволяет утверждать, что между двумя эффектами одного вещества образуется ассоциативная связь и что она может лежать в основе развития толерантности.

Гипотеза "внутрилекарственного" обусловливания позволяет сделать ряд важных выводов, которые, в свою очередь, способны подтвердить обоснованность этой гипотезы.

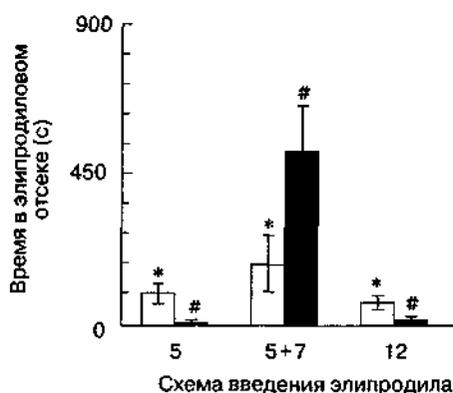
Во-первых, если предположить, что субъективные эффекты вещества (например морфина) играют роль условного стимула, то к самим субъективным эффектам толерантность развиваться не должна. Есть достаточные основания полагать, что это действительно так (Miksic, Lai, 1977; Miczek, 1991; Colpaert, 1995), и этот факт является одним из наиболее веских доводов в пользу гипотезы "внутрилекарственного" обусловливания.

Субъективные эффекты фармакологических средств принято изучать с помощью методик, оценивающих дискриминативные стимульные свойства. Установлено, что животные, обученные различать инъекции растворителя и фентанила, сохраняют эту способность практически неизменной в течение многих месяцев (Colpaert et al., 1976). Кроме того, у тех же животных отмечается развитие толерантности к анальгетическому эффекту фентанила. Справедливости ради следует отметить, что развитие толерантности к дискриминативным стимульным свойствам все же возможно, о чем свидетельствует большое количество экспериментальных исследований (Hirschhorn, Rosecrans, 1974; Young et al., 1991, 1992). Однако, судя по всему, толерантность к дискриминативным стимульным свойствам имеет природу, отличную от таковой для толерантности к опиатной анальгезии. Например, антагонист NMDA-рецепторов дизоцилпин блокирует развитие толерантности к морфиновой анальгезии, но не к его дискриминативным стимульным свойствам (Bespalov et al., 1999a). Далее, для индукции толерантности к дискриминативным стимульным свойствам животным вводят морфин (или другое вещество) в количествах, значительно превосходящих тренировочные дозы или дозы, которые требуются для выработки анальгетической толерантности. Поэтому кажущаяся толерантность к дискриминативным стимульным свойствам может быть проявлением как абстинентного синдрома (Bespalov et al., 1999a), так и психофизиологического механизма, лежащего в основе маскирования слабого сигнала более сильным.

На основании анализа субъективных эффектов фармакологических средств с помощью методик диссоциированного обучения нельзя делать выводы об эффектах, составляющих континуум "дискриминативные стимульные свойства". Однако порой возникает очень сильное желание все-таки нарушить это правило, поскольку для таких веществ как морфин, одним из ключевых компонентов континуума является его эйфоризирующее действие. Стоит обратить внимание на то, что толерантность к позитивно-подкрепляющим свойствам морфина развивается очень трудно или совсем не развивается (van Wolfseinkel et al., 1985; Bauco et al., 1993; van Ree et al., 1999), что опять же соответствует гипотезе "внутрилекарственного" обусловливания. Следует, однако, отметить, что некоторые исследователи настаивают на возможности развития толерантности к субъективным и/или подкрепляющим свойствам опиатов. Например, Шиппенберг и ее коллеги (Shippenberg et al., 1988) установили, что условная реакция предпочтения места, ассоциированного с введениями морфина, вырабатывается значительно хуже, если животным до обусловливания неоднократно

вводили морфин. Эти данные были интерпретированы как развитие толерантности к мотивационным свойствам морфина. Однако возможен альтернативный подход к объяснению этих результатов. Предъявление морфина до обусловливания может ослабить его способность вступать в ассоциативную связь с обстановочными стимулами "челночной" камеры, в которой проводят обусловливание. Названное явление аналогично одной из форм внутреннего торможения (латентное торможение), описанной И. П. Павловым (Павлов, 1952). В доказательство такого объяснения приведем результаты экспериментов, в которых вырабатывали условную реакцию избегания места, ассоциированного с введением полиаминового антагониста элипродила<sup>1</sup>. Особенностью этих экспериментов было то, что элипродил вводили не только во время обусловливания, но и до обусловливания, когда после инъекций элипродила животных возвращали в "домашнюю" клетку. Способность элипродила вызывать избегание места значительно ослабевала, если перед выработкой реакции животные получали инъекции элипродила в течение 7 дней (рис. 3.15). Однако избегание места успешно вырабатывалось, если все 12 инъекций элипродила приходились на период обусловливания.

Более того, для ряда веществ установлено, что при обусловливании дискриминативных стимульных или подкрепляющих свойств веществ предъявление обстановочных стимулов, ассоциированных с действием вещества, вызывает реакции, характерные для действия самого вещества (рис. 3.16; Беспалов, Звартау, 1992; Miksic et al, 1976; Spencer et al, 1988; Flaten et al, 1991).

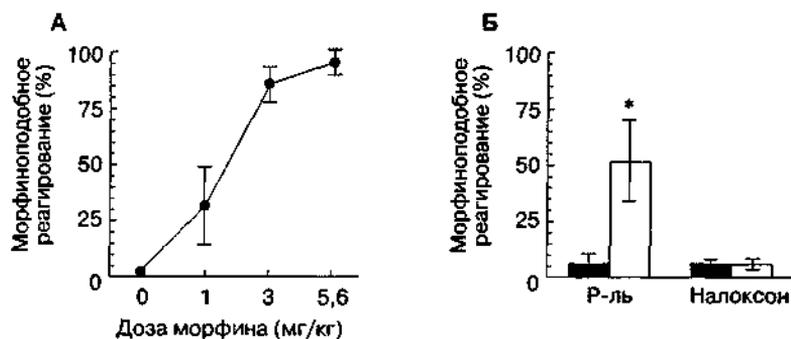


**Рис. 3.15.** Условная реакция избегания места, ассоциированного с введением элипродила (беспородные мыши). Элипродил (30 мг/кг) вводили согласно одной из трех схем: 1) первые 7 дней — инъекции растворителя без обусловливания, следующие 5 дней — обусловливание с элипродилом ("5"); 2) первые 7 дней — инъекции элипродила без обусловливания, следующие 5 дней — обусловливание с элипродилом ("5+7"); 3) все 12 дней эксперимента — обусловливание с элипродилом ("12"). Перед 15-минутным тестом вводили либо растворитель (светлые столбики), либо элипродил (заполненные столбики). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контролем (серый горизонтальный прямоугольник). #  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с введением растворителя вместо элипродила

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с Е. А. Блохипой, И. А. Сухотиной.

В течение довольно долгого времени считалось, что толерантность чаще развивается к угнетающим (анальгезия, угнетение дыхания, летальность), чем к возбуждающим (миоз, эйфория) эффектам опиатов. Хотя это наблюдается далеко не всегда, существуют очень четкие нейрохимические отличия между развитием толерантности к различным эффектам опиатов. Помимо уже упоминавшихся отличий между дискриминативными стимульными свойствами и анальгезией, есть еще один пример "возбуждающего" эффекта морфина, толерантность к которому не блокируется дицилпином — гипертермия (Bhargava, Matwyshyn, 1993). Однако чтобы делать более существенные выводы, экспериментальных данных пока недостаточно.

С помощью гипотезы "внутрилекарственного" обусловливания также можно разрешить важное противоречие, в основе которого лежат экспериментальные данные, указывающие на нейрохимические различия между "ассоциативными" и "неассоциативными" компонентами опиатной толерантности (Carter, Tiffany, 1996; Gnsel et al, 1996). Дело в том, что разные условные стимулы (обстановка, субъективные эффекты самого вещества) могут дифференцированно вступать в пространственно-временную связь с двумя и более эффектами вещества. Например, в исследовании Картера и Тиффани (Carter, Tiffany, 1996) перекрестная анальгетическая толерантность между агонистами  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатных рецепторов наблюдалась только для ассоциативного компонента. Согласно гипотезе "внутрилекарственного" обусловливания, такая селективность объясняется тем, что проявление "ассоциативной" толерантности определяется сходством обстановочных стимулов, а проявление перекрестной "неассоциативной" толерантности — сходством стимульных свойств веществ. Нет никаких данных о сходстве субъективных эффектов агонистов  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатных рецепторов (например эйфория и дисфория, соответственно), в то время как перекрестная генерализация стимульных свойств различных агонистов  $\mu$ -опиатных рецепторов была многократно доказана (Overton, Batta, 1979; и др.).



**Рис. 3.16.** Дискриминативные стимульные свойства экстероцептивных стимулов, ассоциированных с действием морфина (крысы линии Лонг-Эванс). Животным, обученным различать инъекции морфина (3,2 мг/кг) и растворителя, вводили различные дозы морфина (А), либо предъявляли обонятельные стимулы (изоамилацетат или этилацетат), которые ранее сочетали с введением морфина (светлые столбики) или его растворителя (темные столбики) (Б). Предъявление стимула, ассоциированного с введением морфина, повышало вероятность морфиноподобной реакции (\* $p < 0,05$ , тест Тьюки). Этот эффект блокировался введением опиатного антагониста налоксона (1 мг/кг)

Второй важный вывод, который можно сделать из гипотезы "внутрилекарственно-го" обусловливания, касается возможности предсказания развития толерантности и перекрестной толерантности к анальгетическому действию опиатных агонистов. Такая возможность станет реальной при условии, что можно будет определить для каждого конкретного агониста: а) способность вызывать гипералгезию/гиперактивность NMDA-рецепторов; б) вероятность образования ассоциативной связи между субъективными эффектами и отсроченной гипералгезией. Имеющаяся на настоящий момент информация по этой проблеме весьма ограничена (см. гл. 3.1.1). Можно лишь добавить, что Фернандес с коллегами (Fernandes et al., 1982) выявили корреляцию между пороговой дозой морфина, необходимой для индукции толерантности, и степенью развития толерантности для ряда эффектов морфина. Кроме того, в целом ряде исследований обнаружена большая толерантность к эффектам с большими значениями ЭД<sub>50</sub> Qiang, Yoburn, 1991; Pagonis, Woods, 1997). Большая доза опиатного агониста вызовет большую гиперактивность NMDA-рецепторов. Аналогично, опиатные агонисты, оставляющие больше "свободных рецепторов" или имеющие меньший период полусуществования, возможно, вызовут меньшую гипералгезию (Stevens, Yaksh, 1989).

Необходимо объяснить также угасание толерантности при прекращении введения вещества. Одно из возможных объяснений заключается в том, что для опиатов угашение толерантности является следствием естественной активации эндогенной опиоидергической системы в процессе жизнедеятельности организма. В классическом обусловливании угашение наблюдается при неподкрепляемых предъявлениях условного раздражителя. Мы предполагаем, что активация эндогенной опиоидергической системы (игровые ситуации, социальные конфронтации и т. д.) может обладать субъективными свойствами, близкими к эффектам экзогенной стимуляции опиатных рецепторов. В подтверждение такого предположения стоит указать, что социальные конфронтации могут приводить к снижению болевого реагирования (эффект блокируется налоксоном) и развитию перекрестной толерантности к морфину (Miczek, Winslow, 1987).

Анализ феномена угашения приводит к весьма парадоксальному выводу о том, что угашение толерантности, вызванной введением фармакологического средства в больших дозах, должно ускоряться введением этого вещества в малых дозах. Так, Грили с коллегами (Greeley et al., 1984) сначала вводили этанол в низкой дозе, а через некоторый интервал — в большой дозе. В контрольных группах меняли порядок введения доз этанола или вводили воду вместо этанола. Толерантность к гипотермическому действию этанола была более выражена в группе, которая получала инъекции этанола в низкой дозе до введения этого вещества в высокой дозе. Кроме того, введение этанола в низкой дозе во время теста вызывало компенсаторную гипертермию. Таким образом, низкая доза этанола приобрела свойства условного стимула. Однако самыми интересными оказались данные по угашению толерантности. Угашение толерантности к гипотермическому действию этанола в высокой дозе было вызвано повторным введением этанола в низкой дозе.

Следует также заметить, как и следовало бы ожидать, основываясь на гипотезе "внутрилекарственного" обусловливания, угашение толерантности к различным эффектам одного и того же фармакологического средства (например морфина) происходит параллельно, с практически одинаковой скоростью (Fernandes, 1982).

Помимо угашения существует еще ряд явлений, характерных для процессов обучения и памяти и для классического обусловливания в частности. В эксперименталь-

ных исследованиях необходимо проверить, насколько эти явления влияют на лекарственную толерантность. Например, крысы, которых недокармливали в перинатальном периоде, имеют худшие результаты в стандартных тестах на память и обучение, и, кроме того, у них не развивается толерантность при повторном введении бензодиазепинов и барбитуратов (Borghese, 1998).

В остальном, включая обсуждение роли рефлекса на запаздывание, анализ вклада "внутрилекарственного" обусловливания в развитие лекарственной толерантности аналогичен таковому для "ассоциативной" толерантности. Можно даже предположить, что лекарственная толерантность — не что иное, как артефакт вследствие неправильной схемы экспериментов по изучению толерантности. Например, можно было бы ожидать, что толерантность не будет обнаруживаться или будет, но в гораздо меньшей степени, если повторные введения веществ и тестирование их фармакологической активности осуществляются в идентичных условиях. Для опийной толерантности это условие необходимо для того, чтобы исключить внешнее торможение рефлекса на запаздывание. Именно к этим выводам ведет системная теория Ф. Колперта (Colpaert, 1996), которая подчеркивает различия между экспериментальными моделями хронической боли и гипералгезии. Прямых доказательств этих предположений и гипотез пока еще нет, что связано с методическим несовершенством, отсутствием исчерпывающей информации о фармакокинетических и фармакодинамических параметрах различных средств и т. д. Единственным, что заслуживает особого внимания на данный момент, это клинические примеры, указывающие на существование довольно значительного количества пациентов с хроническими болевыми синдромами (например онкологические больные), у которых толерантность к анальгетическому действию опиатов не развивается или развивается очень медленно (Colpaert, 1996, с. 370).

На протяжении большей части этой главы речь шла о толерантности к эффектам фармакологических средств, и очень мало внимания было уделено обратной толерантности (сенситизации). Мы считаем, что анализ механизмов сенситизации способен дать очень веские аргументы в пользу гипотезы "внутрилекарственного" обусловливания. Уже отмечалось, что вероятность образования ассоциативной связи непостоянна даже в пределах одного вещества и ее следует определять для каждой конкретной пары "условный стимул — безусловная реакция". Наиболее ярким примером является обусловливание анальгетического эффекта морфина (гипералгезия — Siegel, 1975; гипоалгезия — Miller et al., 1990). Также были приведены примеры, когда после обусловливания "возбуждающего" эффекта морфина условная реакция полностью повторяет безусловную реакцию. Такие же результаты были многократно получены для различных веществ с психостимулирующим действием (Robinson, Becker, 1986; Wolf, 1998; см. также гл. 5.4). Однако как для субъективных эффектов морфина (van Ree et al., 1999, с. 353), так и для моторных стимулирующих свойств других веществ, таких как кокаин, амфетамин, выявлено развитие сенситизации при их повторном введении.

Таким образом, можно сделать еще один важный и нуждающийся в дальнейшем подтверждении вывод, который следует из гипотезы "внутрилекарственного" обусловливания. Сенситизация может развиваться, если условная реакция повторяет безусловную, если же условная реакция противоположна безусловной, то более вероятно развитие толерантности.

# 4

## NMDA-рецепторные механизмы лекарственной зависимости

В данной главе обсуждаются механизмы лекарственной зависимости, при этом основное внимание уделено роли NMDA-рецепторов в ее развитии и проявлении. Термин "зависимость" используется здесь в ограниченном смысле (только физиологические аспекты). Такой подход может показаться искусственным, поскольку роль физиологических и психологических компонентов зависимости в поддержании и рецидивировании наркоманий неразрывна. Однако нейрофармакологические и нейрхимические механизмы, лежащие в основе этих двух сторон зависимости, существенно различаются, и потому их следует анализировать в отдельности.

### 4.1. Нейрональные механизмы формирования зависимости

При длительном введении большинства психо- и нейроактивных веществ формируется зависимость, которая нередко развивается параллельно с выработкой толерантности к эффектам этих веществ. Несмотря на определенные различия во внешних параметрах развития и проявления толерантности и зависимости (Вальдман и соавт., 1988), есть достаточные основания полагать, что эти явления запускаются и поддерживаются близкими, если не идентичными, механизмами. Такое мнение не является новым, так как уже в самых первых исследованиях клеточных механизмов толерантности и зависимости наблюдали синхронность развития толерантности и зависимости. В дальнейшем появилось много работ, авторы которых доказывали фармакологическую диссоциацию толерантности и зависимости (Kaneto et al., 1985; и др.). Постепенно сформировалось представление о различиях в механизмах толерантности и зависимости.

В последние годы наметилась тенденция к возвращению на старые позиции. Одной из главных причин подобных изменений во взглядах стало появление данных о способности антагонистов NMDA-рецепторов блокировать развитие как толерантности, так и зависимости для различных нейроактивных веществ. Как уже неоднократно подчеркивалось, глутамат (и возбуждающие аминокислоты в целом) является основным возбуждающим медиатором в ЦНС млекопитающих. Это означает, что глутаматные рецепторы присутствуют практически во всех структурах и областях ЦНС. Учитывая роль глутаматных рецепторов в процессах синаптической пластичности, неудивительно, что эти рецепторы могут претендовать на участие в универсальном механизме адаптации к длительному введению нейроактивных веществ.

Таким образом, мы полагаем, что прежние представления о фармакологической диссоциации толерантности и зависимости основаны на использовании фармакологических "зондов" с ограниченным нейроанатомическим спектром действия. Легче всего это предположение проиллюстрировать на примере опиатной зависимости, так как именно последняя наиболее часто становилась предметом детального нейрофармакологического анализа и именно опиатному абстинентному синдрому посвящено наибольшее количество работ с применением лигандов глутаматных рецепторов.

Опиатный абстинентный синдром представляет собой весьма разнородную по нейроанатомической природе и проявлениям комбинацию симптомов, отражающих различные физиологические процессы. Ряд проявлений экспериментального опиатного абстинентного синдрома связывают с усилением центральных механизмов теплоотдачи и теплопродукции (отряхивания, пилоэрекция) (Вальдман и соавт., 1988). Соматосенсорный вход в клетки переднего гипоталамуса опосредуется глутаматными рецепторами. Антагонисты глутаматных рецепторов предотвращают повышение импульсной активности нейронов этой области, вызванное изменением локальной температуры кожи или ионофоретическим подведением глутамата (Parton et al., 1991).

Абстинентный синдром включает в себя также гипералгезию, развивающуюся в экспериментальных условиях после введения налоксона животным, зависимым от морфина. В основе наблюдаемого понижения болевых порогов лежит изменение нейронной активности как на супраспинальном (вентромедиальные отделы продолговатого мозга) (Skinner et al., 1993), так и на спинальном уровне (Detweiler et al., 1993), что, по всей видимости, опосредуется NMDA-рецепторами (Mayer et al., 1999). Дисфорические элементы опиатного абстинентного синдрома связывают с изменениями в миндалинах и некоторых других структурах мезокортиколимбической системы, в которых присутствие NMDA-рецепторов также не вызывает сомнений.

Наиболее тщательно изучено голубое пятно, которое многие исследователи считают ключевой структурой, запускающей опиатный абстинентный синдром (Rasmussen, 1991, 1995). Однако внимательный анализ причин изменений нейронной активности в голубом пятне не подтверждает существования одного главного очага, ответственного за все многообразие абстинентных реакций. Этот анализ наиболее полно отражен в недавней работе Кристи и его коллег (Christie et al., 1997). Во-первых, способность инъекций опиатных антагонистов в голубое пятно вызывать широкий спектр абстинентных реакций объясняется диффузией этих веществ от места инъекции в соседние структуры мозга, такие как вентромедиальные отделы продолговатого мозга, ЦОВ. Например, инъекция NMDA в голубое пятно повышает артериальное давление, что, скорее всего, не связано с активностью нейронов в этой структуре (Smgeward, Philippu, 1996). Во-вторых, доказательства роли голубого пятна во многом основываются на результатах экспериментов с разрушениями этой структуры, после которых выраженность многих признаков опиатного синдрома отмены ослабевает. Однако эти результаты воспроизводятся только при электролитических разрушениях (но не химически индуцированных), при которых повреждаются волокна *en passage*, проходящие через голубое пятно, но не имеющие отношения к функциям этой области мозга. В-третьих, активация нейронов голубого пятна при синдроме отмены опиатов может быть вторичной по отношению к афферентной активности. Например, разрушения  $\gamma$ -утаматергических проекций из парагигантоклеточного ядра снижают активацию голубого ядра (Rasmussen, Aghajanian, 1989).

Активность голубого пятна связывают с функциями внимания и ориентировочными реакциями (Aston-Jones et al., 1991). Похоже, что именно этими функциями и ограничивается вклад голубого пятна в опиатный абстинентный синдром. Изменения активности нейронов этой структуры при отмене опиатов могут коррелировать с общими соматовегетативными и поведенческими симптомами, могут служить высокоэффективной моделью анализа абстинентных изменений на клеточном и ткане-

вом уровнях, но в то же время представляют собой лишь один из многих компонентов абстинентной реакции.

В целом, с высокой степенью вероятности можно утверждать, что NMDA-рецепторы присутствуют во всех структурах, которые ответственны за формирование и/или проявление опиатной зависимости и опиатного абстинентного синдрома. Такой вывод требует дальнейшей верификации и поиска специфического механизма, вовлекающего в процесс NMDA-рецепторы.

Как и для лекарственной толерантности, важным вопросом является то, развиваются ли адаптивные изменения в самих NMDA-рецепторах и если да, то на каком уровне (количество, аффинность, посттрансляционные модификации), или NMDA-рецепторы просто выступают в роли одного из неспецифических промежуточных звеньев в адаптивной цепи. По крайней мере для агонистов опиатных рецепторов острота этого вопроса усугубляется отсутствием надежных и воспроизводимых изменений в самих опиатных рецепторах (см. гл. 3.1.1).

## 4.2. Роль ассоциативных (условнорефлекторных) факторов в формировании лекарственной зависимости

Ассоциативные (условнорефлекторные) факторы играют существенную роль не только в развитии толерантности, но и в формировании лекарственной зависимости. Например, известно, что после завершения курса детоксикации опиатные наркоманы часто испытывают симптомы опиатного абстинентного синдрома, когда им предъявляют стимулы, ассоциированные с процедурой введения наркотика (O'Brien et al., 1977; McLellan et al., 1986). В экспериментальных исследованиях доказана возможность как воспроизведения условнорефлекторных абстинентных симптомов, так и подавления признаков абстиненции после предъявления стимулов, ассоциированных с действием наркотика. Очевидно, что такая гибкость условнорефлекторного регулирования проявлений лекарственной зависимости происходит исключительно от особенностей планирования эксперимента, в котором ключевую роль играет выбор условных стимулов, а также пространственные и временные параметры сочетания условных стимулов с поиском, процедурой введения и/или эффектами наркотика.

В 1948 г. Вилкер (Wilder) сделал предположение, что абстинентные признаки могут вступать в ассоциативную связь со стимулами окружающей среды, которые вследствие этого приобретают способность вызывать абстинентные изменения и запускать поиск наркотика. В эксперименте доказано, что у крыс, зависимых от морфина, абстинентные симптомы (например отряхивания типа "мокрой собаки") наблюдаются гораздо чаще в обстановке, ассоциированной с введениями морфина (Irvin, Seevers, 1956; Wikler, Pescor, 1967; Trost, 1973). Подобные результаты были получены как для естественной (спонтанной) абстиненции, так и для синдрома отмены морфина, преципированного инъекцией опиатного антагониста (Goldberg, Schuster, 1970).

Феномен условнорефлекторного подавления синдрома отмены морфина также известен довольно давно (Spragg, 1940; Thompson, Schuster, 1964). Например, отмена морфина вызывала резкое угнетение оперантной деятельности по избеганию ударов электрического тока, а также пищедобывательного поведения (Thompson, Schuster, 1964). Подобные нарушения поведения успешно предотвращали не только введением морфина, но и инъекцией физиологического раствора в сочетании со стимулами,

ранее ассоциировавшимися с введением морфина. Эти результаты были многократно воспроизведены в различных экспериментальных условиях (Tye, Iversen, 1975; и др.). Предъявление стимулов, ассоциированных с инъекциями морфина, ослабляет не только выраженность соматовегетативных признаков, но и субъективный компонент синдрома отмены (рис. 4.1<sup>1</sup>; Беспалов и соавт., 1999).

Следует особо отметить, что условнорефлекторные абстинентоподобные реакции наблюдаются после детоксикации (Kelsey et al, 1990) и могут быть эффективно угашены путем повторных неподкрепляемых предъявлений стимулов, ранее ассоциировавшихся с наркотиком (Thompson, Schuster, 1964; Goldberg, Schuster, 1970). Эти данные можно положить в основу разработки клинически пригодных фармакологических и поведенческих методик, нацеленных на угашение условнорефлекторных реакций у наркоманов (McLellan et al., 1986).

### 4.3. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на формирование опиатной зависимости

Эксперименты, в которых исследовали влияние антагонистов NMDA-рецепторов на опиатную зависимость, можно разделить на две принципиально различные подгруппы: анализ формирования зависимости (многократное введение антагонистов) и качественная и количественная оценка экспрессии абстинентного синдрома (однократное введение антагонистов). На начальных этапах исследования влиянию антагонистов NMDA-рецепторов на формирование и экспрессию зависимости уделяли практически одинаковое внимание. Однако со временем ситуация изменилась, и за последние годы акцент в этих исследованиях сместился в сторону фармакологической коррекции экспрессии абстинентного синдрома (см. гл. 4.4).

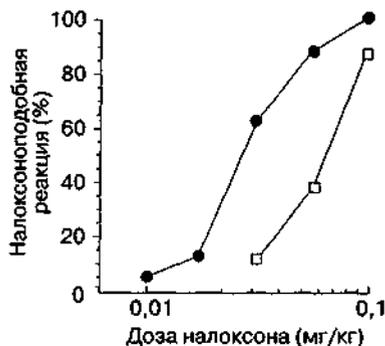


Рис. 4.1. Влияние стимулов, ассоциированных с введением морфина, на дискриминативные стимульные свойства опиатного абстинентного синдрома (крысы линии Вистар). После формирования физической зависимости от морфина животных обучали различать инъекции налоксона (0,1 мг/кг) и физиологического раствора. Обученные крысы выбирают отсек Y-образного лабиринта, который был ассоциирован инъекцией налоксона ("налоксоноподобная" реакция), в строгом соответствии с дозой налоксона, полученной перед тестом (темные кружки). Предъявление стимулов, ассоциированных с введением морфина, сдвигает кривую "доза-эффект" для налоксона вправо (светлые квадраты)

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с О. А Дравониной, И. О Медведевым.

Данные, касающиеся формирования опиатной зависимости, можно суммировать следующим образом. Был исследован весьма ограниченный спектр веществ с NMDA-антагонистической активностью (в основном дизоцилпин). Во всех исследованиях получены положительные результаты, свидетельствовавшие о замедлении развития зависимости. Формирование зависимости оценивали путем введения опиатного антагониста (налоксон), который в контроле (растворитель вместо антагониста NMDA-рецепторов) precipитировал различные признаки синдрома отмены (прыжки, потягивания, отряхивания типа "мокрой собаки", стучание зубами, гипералгезию, выброс норадреналина в гиппокампе; Marquis et al., 1991; Trujillo, Akil, 1991a; Fundytus, Coderre, 1994; Makimura et al., 1996; Manning et al., 1996; Gonzalez et al., 1997). Замедление развития зависимости обнаружено как при системном, так и при внутрижелудочковом введении антагонистов NMDA-рецепторов (Fundytus, Coderre, 1994). В отличие от экспериментов по изучению экспрессии опиатного абстинентного синдрома (см. ниже) антагонисты NMDA-рецепторов при сочетанном введении с морфином полностью предотвращают проявление абстинентного синдрома в ответ на введение налоксона. Иными словами, у животных, получавших морфин в комбинации с антагонистами NMDA-рецепторов, не наблюдается ни один из характерных признаков абстинентного синдрома (рис. 4.2).

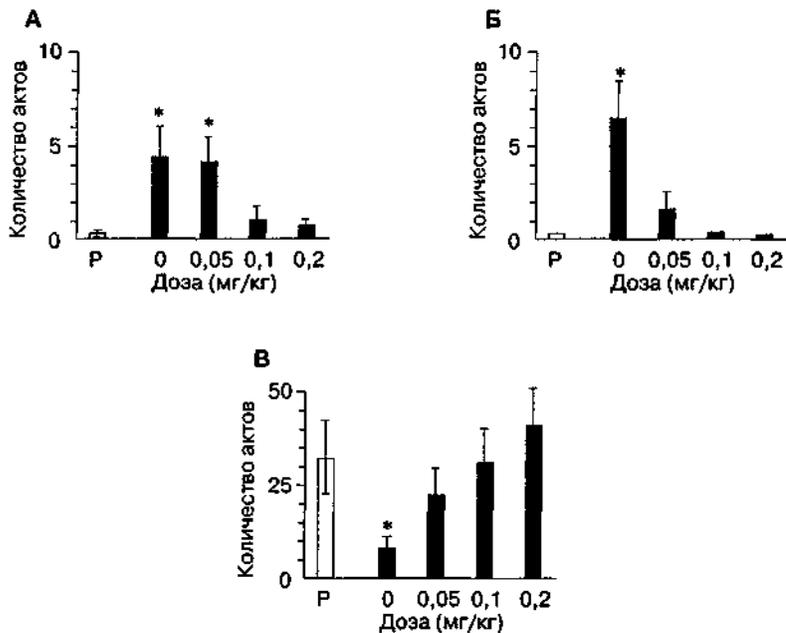


Рис. 4.2. Влияние дизоцилпина на формирование опиатной зависимости (беспородные крысы). После субхронического введения морфина в возрастающих дозировках (10-100 мг/кг, 8 дней, 2 раза в день) инъекция налоксона (1 мг/кг) вызывала достоверное повышение отряхиваний (А), потягиваний (Б) и снижение вертикальной активности (подъемы на задние лапы; В). Дизоцилпин (0,05-0,2 мг/кг) вводили через 10 мин после каждой инъекции морфина. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группой, получавшей растворитель (Р) вместо морфина

Одним из типичных проявлений опиатного абстинентного синдрома считается развитие гипералгетических состояний. Сочетанное введение морфина и антагонистов NMDA-рецепторов предупреждает и это проявление опиатной зависимости (рис. 4.3). Подобные результаты едва ли объясняются какими-либо острыми взаимодействиями между морфином и антагонистами NMDA-рецепторов в процессе совместного введения. По крайней мере для приводимого здесь примера имеется достаточно оснований утверждать, что дизоцилпин не ослабляет анальгетический потенциал морфина у крыс (см. гл. 2.6.3).

При исследовании эффектов хронического воздействия опиатов изменения болевого реагирования вызывают наибольший интерес. Однако явления опиатной толерантности и зависимости нельзя свести только к этим проявлениям. Помимо приведенного выше примера с классическими признаками опиатного абстинентного синдрома (Wei et al., 1973), рис. 4.3 позволяет проиллюстрировать еще один важный аспект экспериментального исследования толерантности и зависимости.

Методы индукции толерантности различаются между собой способом введения опиатного агониста: дробно или посредством постоянной инфузии. Эти различия становятся очевидными только в том случае, если удастся показать вклад зависимости, формирующейся при длительном воздействии опиатов, в проявление "кажущейся" толерантности. Как видно из рис. 4.4, после прекращения субхронического введения морфина частота оперантной реакции падает, а сочетанное введение с морфином антагониста NMDA-рецепторов предотвращает это снижение<sup>1</sup> (Bespalov et al., 1999a). Оперантные методики считаются одними из наиболее чувствительных и адекватных для выявления малейших признаков лекарственной зависимости (Ford, Balster, 1976). Оперантная деятельность животных, зависимых от нейроактивных веществ, заметно нарушается, если в качестве подкрепления используют положительно-подкрепляющие стимулы (например пищу).

Так же как и развитие толерантности (см. гл. 3.1.2), формирование зависимости должно ускоряться в условиях стимуляции NMDA-рецепторов. Гиперактивность NMDA-

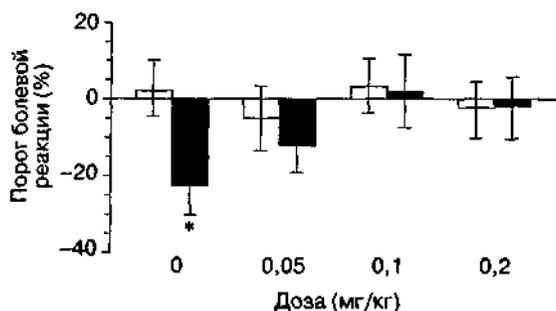


Рис. 4.3. Влияние дизоцилпина на формирование опиатной зависимости (беспородные крысы). После субхронического введения морфина в возрастающих дозах (10-100 мг/кг, 8 дней, 2 раза в день) инъекция налоксона (1 мг/кг) вызывала достоверное понижение болевых порогов (тест "горячая пластина"). Дизоцилпин (0,05-0,2 мг/кг) вводили через 10 мин после каждой инъекции морфина \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группой, получавшей растворитель (светлые столбики) вместо морфина (темные столбики)

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с Р Л Балстером, П М Бирдсли.

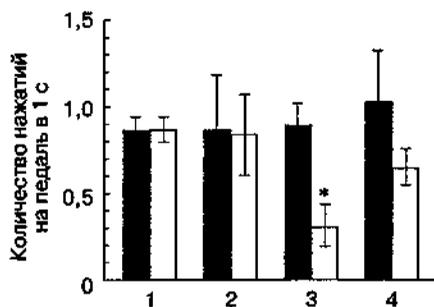


Рис. 4.4. Влияние дизоцилпина на нарушение оперантной деятельности, вызываемое прекращением субхронического введения морфина (крысы линии Лонг-Эванс). Животные, обученные нажимать на педаль для получения пищи в стандартной камере Скиннера, получали в течение 14 дней 2 раза в день растворитель ("1"), дизоцилпин (0,1 мг/кг; "2"), морфин (20 мг/кг; "3") или комбинацию морфина и дизоцилпина ("4"). Данные представлены как частота нажатий на педаль до (темные столбики) и после (светлые столбики) периода повторного введения. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с исходным уровнем

рецепторного комплекса путем введения агонистов еще не была исследована в отношении выработки зависимости. Использование альтернативного подхода, заключающегося в длительной блокаде NMDA-рецепторов и "ир"-регуляции рецепторного комплекса, пока что не дало убедительных результатов. С одной стороны, повторное введение кетамина или декстрометорфана значительно облегчало последующее развитие опиатной зависимости (Koynuncuoglu, Aricioglu, 1991). С другой стороны, эти результаты не удалось получить при использовании других низкоаффинных канальных блокаторов — мемантина и MRZ-2/579 (рис. 4.5'; Dravolina et al., 1999a), несмотря на то что в недавнем исследовании было доказано повышение аффинности NMDA-рецепторов в результате 2-недельного введения мемантина (Danysz, личное сообщение).

Хотя длительное введение канальных блокаторов действительно вызывает "ир"-регуляцию NMDA-рецепторного комплекса, возможно, что этих изменений не всегда достаточно для проявления на системном уровне (поведение), тогда как они с большей вероятностью обнаруживаются на клеточном уровне у животных в неонатальном периоде развития (Bell, Beglan, 1995), когда отмечается наивысшая концентрация отдельных субъединиц NMDA-рецепторов (см. гл. 1.4).

В целом, исходя из современных воззрений на принципы терапии наркоманий, перспективы применения антагонистов NMDA-рецепторов для замедления формирования зависимости весьма сомнительны. Тем не менее хотелось бы отметить следующее. Во-первых, замедление развития зависимости может оказаться очень кстати при использовании опиатных анальгетиков в клинике, так как сочетание последних с антагонистами NMDA-рецепторов усиливает опиатную анальгезию и замедляет развитие толерантности. Во-вторых, можно предположить, что антагонисты NMDA-рецепторов способны влиять на поддержание опиатной зависимости. В этих экспериментах животным с уже выработанной зависимостью от опиатов вводят в течение длительного периода времени морфин в сочетании с антагонистами NMDA-рецепторов. Абсти-

\* Эксперименты выполнены совместно с И. В. Бслозерцевой, О. А. Драволиной, И. А. Сухотиной.

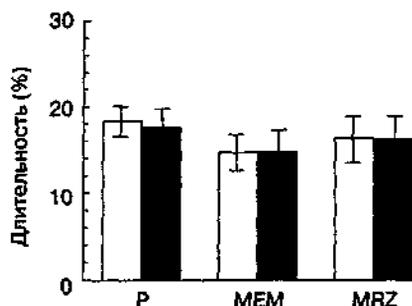


Рис. 4.5. Влияние длительного введения мемантина и MRZ-2/579 на последующее развитие опиатной зависимости (беспородные мыши). Мемантин (30 мг/кг), MRZ-2/579 (30 мг/кг) или их растворитель (P) вводили в течение 14 дней (1 раз в день), после чего животные получали морфин (5 мг/кг, 8 дней, 1 раз в день; темные столбики) или физиологический раствор (светлые столбики). Данные представлены как средние значения ( $M \pm t$ ) длительности вертикальной моторной активности (подъемы на задние лапы), выраженной в процентах к общей длительности теста "парного взаимодействия" (4 мин). Инъекция налоксона (0,1 мг/кг) не выявила достоверного понижения вертикальной активности, характерной для опиатного абстинентного синдрома, ни в одной из экспериментальных групп

нентные реакции анализируют как во время введения комбинации, так и при отмене морфина и антагонистов NMDA-рецепторов. Хотя единственная работа на эту тему показала малую эффективность введения антагонистов NMDA-рецепторов (Popik, Skolnick, 1996), возможно, что такой подход в лечении опиатной зависимости все же может в некоторых ситуациях оказаться полезным. Так, один из наиболее популярных за рубежом методов лечения опиатной зависимости основан на замещении наркотика (например героина) другими агонистами опиатных рецепторов (метадоном, LAAM).

## 4.4. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на лекарственный абстинентный синдром

### 4.4.1. Опиатная зависимость

Наиболее ярким и клинически значимым проявлением лекарственной зависимости является синдром отмены. Экспериментальные методы изучения синдрома отмены основаны либо на прекращении введения опиата (спонтанный абстинентный синдром), либо на введении антагонистов опиатных рецепторов, таких как налоксон и налтрексон (преципитированный абстинентный синдром).

Эффекты антагонистов NMDA-рецепторов на экспрессию морфинового абстинентного синдрома представлены в табл. 4.1. В этих исследованиях в роли зависимых переменных выступали различные соматические и вегетативные признаки (прыжковая активность, потягивания, отряхивания, стучание зубами, птоз, пилоэрекция, тремор передних конечностей, диарея, снижение массы тела), а также повышение высвобождения ацетилхолина и норадреналина в гиппокампе (Makimura et al., 1996; Bristow et al., 1997) и голубом пятне (Hong et al., 1993; Rasmussen, 1995), снижение выброса дофамина в прилежащем ядре (вентральные отделы полосатого

**Таблица 4. 1.** Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на экспрессию соматовегетативных и поведенческих проявлений опиатного абстинентного синдрома

Антагонисты NMDA-рецепторов		Эффект <sup>1</sup>	Ссылка	
Канальные блокаторы	Дизоцилпин (МК-801)	+	Tanganellietal., 1991; Higginsetal., 1992; Koyuncuoglu et al., 1992; Rossetti et al., 1992; Brent, Chahl, 1993; Cappendijk et al., 1993; Kreegeretal., 1994; Yukhananov, Larson, 1994a; Bell, Beglan, 1995; Buccafuscoetal., 1995; Wang et al., 1995; Belozertsevaetal., 1996; Lizasoainetal., 1996; Makimuraetal., 1996; Tokuyamaetal., 1996; Medvedev etal., 1998	
		+/-	Marquis etal., 1991; Rasmussenetal., 1991; Matwyshynetal., 1993; Thoratet al., 1994; Rasmussenetal., 1995	
		Кетамин	+	Koyuncuoglu etal., 1990; Brent, Chahl, 1993
		Декстрометорфан	+	Koyuncuoglu etal., 1990; Koyuncuoglu, Saydam, 1990 <sup>2</sup> ; Koyuncuoglu, 1995 <sup>3</sup>
			-	Rosen etal., 1996
		Мемантин	+	Popik, Skolnick, 1996; Popik, Danysz, 1997; Medvedev etal., 1998
		MRZ-2/579	+	Popik etal., 1998
		Ибогаин <sup>4</sup>	+	Popik etal., 1995
	Конкурентные антагонисты	AP-7	+	Hong etal., 1993; Yukhananov, Larson, 1994a; Buccafuscoetal., 1995
		LY-235959	--	Matwyshyn, Bhargava, 1995
LY-274614		+	Rasmussenetal., 1991, 1995	
D-CPPene		+	Medvedev etal., 1998	
(±)-CPP		+	Yukhananov, Larson, 1994a	
CGS 19755		-	Kreegeretal., 1994	
Глициновые антагонисты		+	Bristowetal., 1997	
	ACEA-1021	+	Medvedev etal., 1998	
	Кинуренат	+	Rasmussen, Aghajanian, 1989	
	5,7-Дихлоркину- реновая кислота	+	Cappendijk etal., 1993	
	Фелбамат	+	Kosten etal., 1995	
Полиаминовые антагонисты	(+)-НА-966	+	Bristowetal., 1997	
		+/-	Kosten etal., 1995	
	Элипродил	+	Medvedev etal., 1998	
Антисмысловой олигонуклеотид	Субъединица NMDA-R1	+	Zhu, Ho, 1998	

<sup>1</sup> Подавление признаков абстинентного синдрома ("+" — есть эффект; "-" — нет эффекта; "+/-" — противоречивые данные).

<sup>2</sup> В комбинации с диазепамом и хлорпромазином.

<sup>3</sup> В комбинации с тизанидином.

<sup>4</sup> Блокада NMDA-рецепторов — один из предполагаемых механизмов действия ибогаина.

тела; Rossetti et al., 1992), стимуляция экспрессии *c-fos* в миндалине, мезолимбической системе, фронтальной коре (Rasmussen et al., 1995), сокращения подвздошной кишки (Yukhananov, Larson, 1994a), сердечно-сосудистые прессорные реакции (Vucicafusco et al., 1995), электрофизиологические корреляты опиатного абстинентного синдрома (повышение активности нейронов голубого пятна, продолговатого мозга, нейронов спинного мозга; Bell, Beglan, 1995; Rasmussen, 1995; Wang et al., 19956). На рис. 4.6 показано влияние дизоцилпина на экспрессию нескольких признаков морфинового абстинентного синдрома у мышей (Belozertseva et al., 1996).

Данные о временной кинетике эффектов антагонистов NMDA-рецепторов в литературе отсутствуют. В то же время идеальное фармакотерапевтическое средство для купирования абстинентных реакций должно обладать длительным периодом биологической полужизни (Kreek, 1992; Bhargava, 1994). Такое требование базируется на экспериментальных работах с экзогенными (морфин, метадон) и эндогенными (*p*-эндорфин, *o*-Ала, *o*-Лей-энкефалин) опиоидами, которые подавляют абстинентные реакции в строгом соответствии с их фармакокинетическими параметрами (Dole et al., 1966; Young et al., 1979; Gmerek et al., 1983; Wen et al., 1984). В отношении неопиоидных средств такой информации почти нет. Выявлено, что однократное введение *D*<sup>9</sup>-тетрагидроканнабинола снижало абстинентную прыжковую активность у мышей в течение 24 ч после инъекции (Bhargava, 1978), хотя в этом случае нельзя исключить вклад биологически активных метаболитов.

Временной анализ эффектов антагонистов NMDA-рецепторов проводили с помощью MRZ-2/576, который имеет ультракороткий период полувыведения (Hesselink et al., 1999; см. также гл. 3.1.2). Использование этого вещества позволяет проанализировать зависимость "время-эффект" для блокирующего действия антагонистов NMDA-рецепторов на экспрессию морфинового синдрома отмены. Как видно на рис. 4.7<sup>1</sup>, несмотря на быструю фармакокинетику, MRZ-2/576 подавляет прыжко-

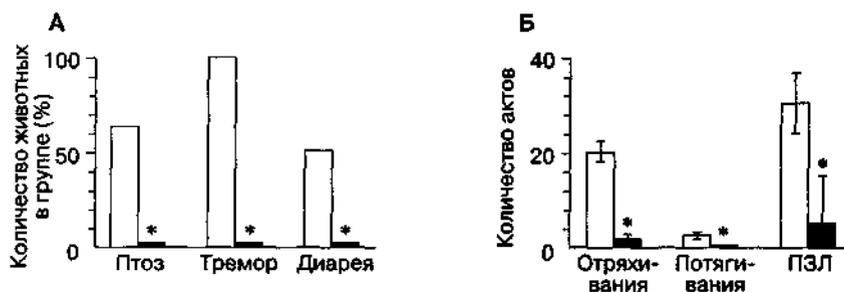


Рис. 4.6. Влияние дизоцилпина на экспрессию опиатного абстинентного синдрома (беспородные мыши). После субхронического введения морфина в возрастающих дозировках (10-100 мг/кг, 8 дней, 2 раза в день) инъекция налоксона (0,1 мг/кг) вызывала достоверное повышение количества животных, демонстрирующих птоз, тремор передних конечностей, диарею (А), а также больше отряхиваний, потягиваний и снижение вертикальной активности (подъемы на задние лапы; Б). Дизоцилпин (0,1 мг/кг; темные столбики) вводили за 30 мин до налоксона. \*  $p < 0,05$  (тесты Фишера и Тьюки), по сравнению с животными, получавшими растворитель вместо дизоцилпина (светлые столбики).

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. В. Белозерцевой, В. Дапишем.

вую активность у животных, лишенных морфина, на протяжении всех трех 15-минутных интервалов наблюдения (Bespalov et al., 1998г). Аналогичные данные были получены в отношении других признаков синдрома отмены морфина (потягивания, отряхивания).

В целом эти данные свидетельствуют о том, что блокада NMDA-рецепторов не вызывает симптоматического улучшения, а взаимодействует с триггерными механизмами опиатного абстинентного синдрома.

Симптомы абстиненции и их интенсивность определяются не только степенью выработанной зависимости, но и видом используемых в эксперименте животных. В экспериментах с антагонистами NMDA-рецепторов наиболее четкие результаты отмечены при работе с крысами и морскими свинками. Противоречивые данные были получены при использовании мышей. Так, опубликованы сообщения о значительном эффекте дизоцилпина (Tanganelli et al., 1991), смешанных результатах (Marquis et al., 1991) и отсутствии действия этого вещества (Matwyshyn et al., 1993; Thorat et al., 1994) на проявление симптомов опиатного абстинентного синдрома.

Определенные противоречия обнаруживаются и при сравнительном анализе различных симптомов синдрома отмены. Стоит отметить ограниченную способность конкурентных антагонистов NMDA-рецепторного комплекса блокировать повышенную прыжковую активность у животных, лишенных морфина (Herman et al., 1995). Несмотря на то что ряд других антагонистов (например дизоцилпин) все же подавляют повышение прыжковой активности, вызванной инъекцией налоксона животным, зависимым от морфина, этот эффект может иметь неспецифическую природу. Моторные нарушения, вызываемые некоторыми антагонистами NMDA-рецепторов (в особенности высокоаффинными канальными блокаторами типа дизоцилпина), могут существенно нарушать экспрессию моторных проявлений синдрома

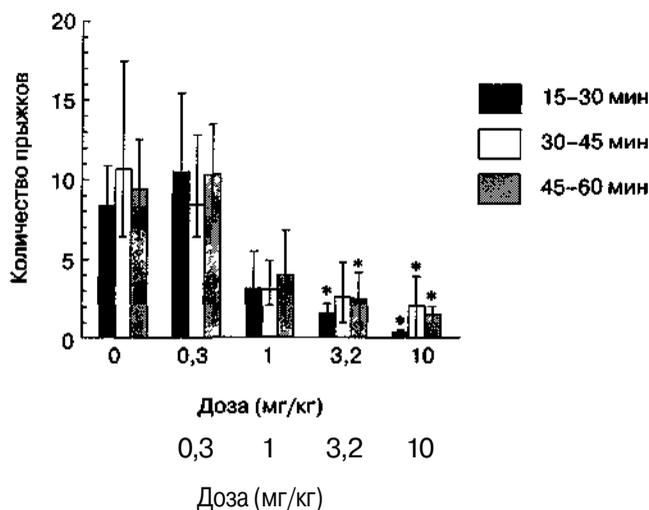


Рис. 4.7. Влияние MRZ-2/576 на экспрессию опиатного абстинентного синдрома (беспородные мыши). После субхронического введения морфина в возрастающих дозах (10-100 мг/кг, 8 дней, 2 раза в день) инъекция налтрексона (1 мг/кг) вызывала достоверное повышение прыжковой активности. MRZ-2/576 (0,3-10 мг/кг) вводили одновременно с налтрексоном и через 15 мин начинали наблюдение. Данные представлены как количество прыжков ( $M \pm \tau$ ) за 3 последовательных 15-минутных интервала наблюдения. \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с животными, получавшими растворитель вместо MRZ-2/576

отмены морфина. Такое заключение частично объясняет меньшую эффективность низкоаффинных блокаторов, таких как декстрометорфан, которые в меньшей, чем дизоцилпин, степени вызывают моторные нарушения (Manning et al., 1996).

Неспецифический механизм может лежать также в основе угнетающего действия на терморегуляторные абстинентные реакции. Однако ранее было продемонстрировано гипотермическое действие дизоцилпина, которое должно было бы усугублять термореактивные проявления абстинентного синдрома (Buchan, Pulsinelli, 1990; Corbett et al., 1990), что отчасти нашло экспериментальное подтверждение (Thorat et al., 1994).

Собственные эффекты антагонистов NMDA-рецепторов, безусловно, играют исключительно важную роль, затрудняя порой анализ абстинентных реакций. Например, один из наиболее характерных признаков опиатного абстинентного синдрома — снижение массы тела, которое является следствием многих факторов, таких как расстройства моторики кишечника и терморегуляторные нарушения. Дизоцилпин подавляет диарею у абстинентных мышей и крыс, но тем не менее не влияет или даже усиливает снижение массы тела (Thorat et al., 1994; Medvedev et al., 1998).

Выраженную избирательность дизоцилпин проявляет и в отношении клеточных коррелятов опиатного абстинентного синдрома, блокируя вызываемую преципитирующей инъекцией налтрексона стимуляцию экспрессии раннего гена *c-fos* в миндалине, но не прилежащем ядре, фронтальной коре или гиппокампе (Rasmussen et al., 1995).

Такие противоречия отмечены в основном для дизоцилпина, который по-прежнему остается самым популярным антагонистом NMDA-рецепторов, используемым для нейрохимического и нейрофармакологического анализа. Неспецифическое взаимодействие собственных эффектов дизоцилпина с анализируемым явлением или параметром, похоже, также объясняет, почему влияние дизоцилпина на экспрессию опиатного абстинентного синдрома характеризуется отсутствием четкой дозозависимости (Carpentier et al., 1993; Thorat et al., 1994). Несмотря на эти противоречия, нет оснований полагать, что влияние дизоцилпина на экспрессию опиатного абстинентного синдрома не связано с блокадой NMDA-рецепторного комплекса. Во-первых, угнетающее действие дизоцилпина воспроизводится при использовании других антагонистов NMDA-рецепторов. Во-вторых, как и следовало бы ожидать исходя из знания особенностей NMDA-рецепторного комплекса (явление "use-dependence"), угнетающее действие дизоцилпина предотвращается коагонистом NMDA-рецепторов глицином (Popik, Skolnick, 1996; аналогичное взаимодействие с глицином обнаружено для ибобаина — Popik et al., 1995).

Избыточное возбуждение нейронов — основной признак, характерный для синдромов отмены большинства нейроактивных веществ, таких как этанол, опиаты и др. (Chandler et al., 1998). В связи с этим становится понятным интерес к электрофизиологическим методам анализа синдрома отмены и эффектов антагонистов NMDA-рецепторов. Выше уже отмечалось, что голубое пятно часто рассматривают в качестве "модельной" области мозга, где абстинентные изменения в нейронной активности наиболее точно соответствуют поведенческим и соматическим проявлениям. Поэтому попытки уточнить нейроанатомический и нейрохимический субстрат для эффектов антагонистов NMDA-рецепторов были в основном связаны с записью нейронной активности в голубом пятне.

Однако, несмотря на ингибирование поведенческих и соматических проявлений опиатного абстинентного синдрома, как конкурентные, так и неконкурентные анта-

гонисты NMDA-рецепторов при системном введении не подавляют увеличение нейронной активности в голубом пятне, вызванное отменой морфина (Rasmussen, 1995). В ряде других работ удалось показать снижение активности нейронов голубого пятна у абстинентных животных после локального введения канальных блокаторов, конкурентных и глициновых антагонистов (Akaoka, Aston-Jones, 1991). Скорее всего, повышение нейронной активности в голубом пятне действительно не является ни причиной, ни ключевым механизмом поведенческих и соматических проявлений синдрома отмены, так как многие признаки абстинентного синдрома блокируются при интратекальном введении антагонистов NMDA-рецепторов (Vucicafusco et al., 1995).

Разноречивые данные, полученные при анализе соматовегетативных и нейрональных изменений, сопровождающих опиатный абстинентный синдром, некоторые исследователи рассматривают как свидетельства незначительной роли NMDA-рецепторов в патогенезе экспрессии абстинентных реакций. Во-первых, как уже отмечалось, антагонисты NMDA-рецепторов могут вызывать своего рода неспецифическое (симптоматическое) улучшение состояния животных, лишенных морфина. Именно с этим может быть связана избирательность действия антагонистов в отношении тех или иных симптомов. Во-вторых, в тех же самых экспериментальных условиях антагонисты AMPA-подтипа глутаматных рецепторов эффективно противодействуют абстинентным реакциям на клеточном уровне (Rasmussen, 1995).

Сомнения в отношении специфичности действия антагонистов NMDA-рецепторов могли бы быть разрешены с помощью клинических испытаний антагонистов NMDA-рецепторов. Однако имеющиеся на данный момент клинические данные не подтверждают эффективности антагонистов NMDA-рецепторов в купировании острых абстинентных состояний. Положительные результаты были получены в исследовании, в котором декстрометорфан вводили в сочетании с бензодиазепинами, нейролептиками или центральным ссг-адреносиметиком, способным ингибировать пресинаптическое высвобождение аминокислот (Koyuncuoglu, 1995). Создается впечатление, что изолированное применение декстрометорфана было малоэффективным, что подтверждается сообщением из другой клинической лаборатории (Rosen et al., 1996). Аналогичный, в целом негативный результат был получен и в недавних пробных клинических испытаниях еще одного низкоаффинного канального блокатора мемантина (Bisaga et al., 1999).

Имеющиеся трудности в анализе эффектов антагонистов NMDA-рецепторов, несомненно, будут разрешены уже в ближайшее время, когда будут накоплены дополнительные экспериментальные данные, полученные с использованием более селективных антагонистов и более адекватных экспериментальных моделей. В любом случае вполне очевидно, что NMDA-рецепторы активно вовлечены в механизмы экспрессии опиатного абстинентного синдрома.

#### **4.4.1.1. Субъективный компонент опиатного абстинентного синдрома**

Субъективный компонент опиатного абстинентного синдрома заслуживает отдельного рассмотрения по нескольким причинам. Именно субъективные эффекты синдрома отмены представляют наибольшую проблему для фармакологической коррекции в клинике, внося существенный вклад в формирование постабстинентных

психопатологических изменений, являясь также и первично-мотивирующими факторами рецидивирования наркоманий.

Интенсивность субъективных эффектов абстинентного синдрома достаточна для выработки устойчивого диссоциированного поведения. Существуют несколько сообщений об успешном использовании подобных методик для изучения дискриминативных стимульных свойств опиатного абстинентного синдрома, основанных на способности антагонистов опиатных рецепторов (налоксон, налтрексон) преципитировать абстинентный синдром у морфинзависимых животных (Gellert, Holtzman, 1979; Emmett-Oglesby et al., 1984; Holtzman, 1985; Preston et al., 1987; Holtzman, 1989; France, 1994). Стандартная процедура заключается в том, что животных, зависимых от морфина, обучают избегать ударов электрического тока путем выполнения определенных действий в зависимости от того, получили ли животные перед тестом опиатный антагонист или растворитель (Беспалов и соавт., 1999; Gellert, Holtzman, 1979; Holtzman, 1985, 1989; Medvedev et al., 1998). В этих работах выявлено, что дискриминативные свойства налтрексона и налоксона специфичны для антагонистов опиатных рецепторов и характеризуются долгосрочной стабильностью и воспроизводимостью. Дискриминативные стимульные свойства опиатных антагонистов подавляются морфином, что свидетельствует о конкурентном и насыщаемом характере взаимодействия с опиатными рецепторами. Дискриминативные стимульные свойства налоксона у морфинзависимых крыс опосредованы скорее центральными, чем периферическими опиатными рецепторами, так как лиганды периферических опиатных рецепторов не влияют на субъективные свойства налоксона (лоперамид) и не обладают налоксоноподобными стимульными свойствами (метилналоксон).

В других экспериментах (Preston et al., 1987; France, 1994) макаки-резус и люди были обучены различать инъекции опиатных агонистов (морфин или гидроморфон), налтрексона и растворителя, и, в частности, было установлено, что опиатные антагонисты обладают достаточно различимыми дискриминативными стимульными свойствами даже при полном отсутствии каких-либо других симптомов преципитированной опиатной абстиненции.

Состояния, возникающие после отмены наркотика, являются высокоаверсивными для животных и сопровождаются тревогой, беспокойством, депрессивной симптоматикой у людей. В этом плане интересно, что агонисты глутаматных рецепторов обладают анксиогенными свойствами, а антагонисты — анксиолитическими (см. гл. 2.5). Так как существуют эндогенные агонисты (кинуренины) и антагонисты (кинуреновая кислота) глутаматных рецепторов, можно предположить, что под влиянием многократного введения наркотиков (например морфина) и их отмены происходит нарушение баланса эндогенных лигандов в сторону повышения концентрации агонистов, и это может определять формирование анксиогенных реакций. В полном соответствии с этим предположением при исследовании дискриминативных стимульных свойств опиатного абстинентного синдрома у крыс, обученных различать классическое анксиогенное вещество пентилентетразол (коразол), были обнаружены аверсивные (похожие на коразол) свойства синдрома лишения морфина (Emmett-Oglesby et al., 1984).

Не следует также забывать, что синдром лишения наркотика характеризуется наличием депрессивных компонентов, что подчеркивает уникальность психофармакологического спектра антагонистов NMDA-рецепторов, которые обладают выраженной антидепрессантной активностью (см. гл. 2.4).

Типичный эксперимент по изучению дискриминативных стимульных свойств опиатного абстинентного синдрома состоит из трех последовательных периодов:

- 1) формирование опиатной зависимости;
- 2) выработка дискриминативной стимульной реакции на введение налоксона животным, зависимым от морфина;
- 3) тесты "антагонизма" (например введение налоксона в комбинации с антагонистами NMDA-рецепторов).

Введение антагонистов NMDA-рецепторов ослабляет стимульные свойства налоксона (рис. 4.8), что фактически свидетельствует о снижении интенсивности преципитируемого налоксоном абстинентного стимульного паттерна<sup>1</sup>. Обращает на себя внимание тот факт, что эти эффекты достигали уровня статистической достоверности только для тех доз антагонистов, которые вызывают явные нарушения сенсомоторного сопряжения (см. гл. 2.7.2). Однако для анализа результатов этих экспериментов даже большее значение имеет возможность "затенения" дискриминативных стимульных свойств налоксона антагонистами NMDA-рецепторов. Антагонисты NMDA-рецепторов в высоких дозах обладают мощными стимульными свойствами (см. гл. 2.7.1.2), на фоне которых субъективные эффекты, производимые инъекцией налоксона, могут быть плохо различимы. Это заключение частично подтверждается меньшей эффективностью глициновых и полиаминовых антагонистов в этих экспериментальных условиях (Medvedev et al, 1998).

С помощью данной методики возможно также исследовать спонтанный абстинентный синдром, который характеризуется налоксоноподобными дискриминативными

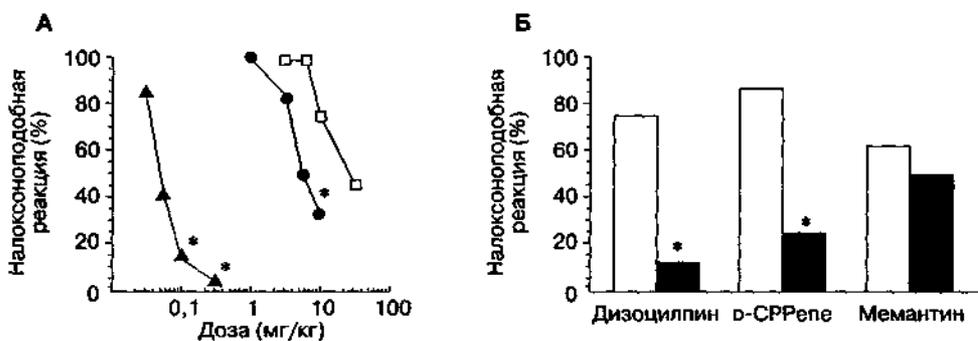


Рис. 4.8. Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на дискриминативные стимульные свойства опиатного абстинентного синдрома (крысы линии Вистар). После формирования физической зависимости от морфина животных обучали различать инъекции налоксона (0,1 мг/кг) и физиологического раствора. А. Опиатный абстинентный синдром, преципитированный инъекцией налоксона (0,1 мг/кг). Дизоциллин (темные треугольники), D-CPPE (темные кружки), мемантин (светлые квадраты) вводили за 30 мин до тестирования. Налоксон вводили за 10 мин до теста. Дозы антагонистов NMDA-рецепторов указаны по оси абсцисс. Б. Спонтанный опиатный абстинентный синдром, вызванный естественной отменой морфина (24 ч после последнего введения морфина). Дизоциллин (0,1 мг/кг), D-CPPE (5,6 мг/кг), мемантин (10 мг/кг) вводили за 30 мин до тестирования. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с результатами тестов с растворителями вместо антагонистов NMDA-рецепторов

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с О. А. Драволиной, И. О. Медведевым.

стимульными свойствами, достигающими максимальной интенсивности через 24 ч после последней инъекции морфина. В данном случае подобно результатам, полученным на модели абстиненции, преципитированной налоксоном, инъекции дизоцилпина и D-CPPene (но не мемантина) достоверно снижают вероятность развития поведенческой реакции, ассоциированной с введением налоксона (рис. 4.8Б). Последнее опять же может быть следствием неспецифического взаимодействия субъективных эффектов, производимых налоксоном и антагонистами NMDA-рецепторов.

Одним из немногих недостатков методики дискриминативного стимульного обучения является то, что, используя этот экспериментальный подход, невозможно получить представление об эмоционально-мотивационных параметрах того или иного состояния. Для исследования авersive-мотивационных свойств опиатного абстинентного синдрома предпочтительнее использовать метод условнорефлекторного избегания места. Эксперимент традиционно состоит из трех последовательных этапов: предварительное тестирование, обусловливание, заключительное тестирование. Суть методики заключается в том, что во время обусловливания морфинзависимые животные (мыши) получают инъекции растворителя перед тем, как их помещают на 30 мин в один из двух отсеков "челночной" камеры (отсеки различаются по обстановочным стимулам). Через 2 ч после первой инъекции животным вводят налоксон и помещают в другой отсек. Период обусловливания длится 4 дня, чего оказывается достаточно, чтобы во время заключительного тестирования мыши избегали отсек, в котором получали инъекции налоксона. Выработка физической зависимости проводится перед началом обусловливания. Как видно на рис. 4.9, введение D-CPPene в периоде обусловливания предотвращает выработку условной реакции избегания места, ассоциированного с состоянием опиатного абстинентного синдрома.

Таким образом, так же как и каналные блокаторы дизоцилпин (Higgins et al., 1992) и мемантин (Popik, Danysz, 1997), конкурентные антагонисты способны не

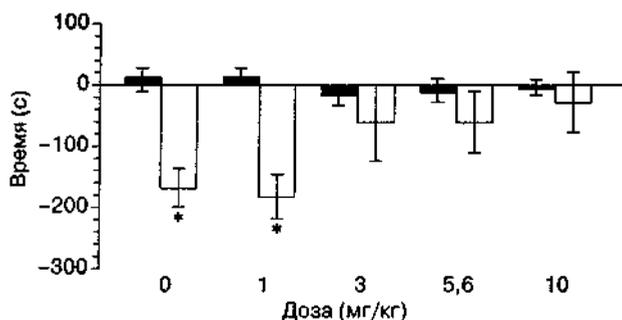
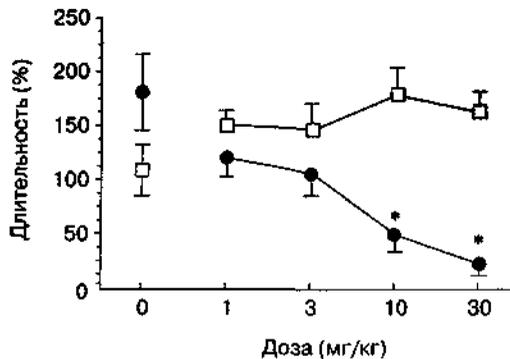


Рис. 4.9. Влияние »-CPPene на выработку условной реакции избегания места, ассоциированного с инъекциями налоксона, у животных, зависимых от морфина (беспородные мыши). После формирования физической зависимости от морфина (20 мг/кг, 2 раза в день, 4 нед) проводили обусловливание в течение 4 дней в стандартной "челночной" камере: после инъекций налоксона (0,1 мг/кг) следовала посадка в один отсек, а после инъекции физиологического раствора — в другой отсек. D-CPPene (1-10 мг/кг) вводили за 30 мин до налоксона. Во время теста регистрировали изменение времени ( $M \pm \tau$ ), проведенного в "налоксоновом" отсеке, по сравнению с исходным (до обусловливания). Длительность теста — 900 с. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контрольным группами, которые получали физиологического раствор вместо морфина (темные столбики)

просто ослаблять интенсивность субъективных ощущений, характерных для синдрома отмены морфина, но и негативно влиять на аверсивно-мотивационные свойства последнего.

Субъективный компонент опиатного абстинентного синдрома — это набор из многих составляющих, которые довольно трудно проанализировать по отдельности, но которые могут неодинаково проявляться в различных экспериментальных ситуациях. Помимо депрессогенных свойств абстинентного синдрома, интерес представляют проагрессивные свойства, во многом ответственные за негативный социальный образ опиатной наркомании. В экспериментальных условиях повышение агрессии после отмены морфина обнаружить удается далеко не всегда из-за многообразия критических параметров. Кроме того, выраженность соматических и вегетативных симптомов отрицательно сказывается на поведении животных. Достоверное усиление агрессии регистрируется наиболее вероятно только после того, как угасают первичные соматовегетативные проявления. Кинетика абстинентного синдрома у экспериментальных животных сильно отличается от таковой у человека. При спонтанном (естественном) синдроме отмены у крыс и мышей соматические признаки опиатной абстиненции не наблюдаются уже через 48 ч после последней инъекции опиата. Именно на это время приходится пик повышения агрессии (Davis, Khalsa, 1971; Lai et al., 1971; Gellert, Sparber 1979; Kantak, Miczek 1986; Tidey, Miczek 1992a,б). Введение антагонистов NMDA-рецепторов достоверно снижает проагрессивное действие отмены морфина (рис. 4.10<sup>1</sup>). Статистически достоверные эффекты мемантина выявлялись при введении доз, которые не угнетали общие показатели социальной активности (общительность), не влияли на моторную функцию (тест "вра-



**Рис. 4.10.** Влияние мемантина на агрессивное поведение, усиленное отменой морфина, у животных, содержащихся в изоляции (беспородные мыши). Для выработки зависимости морфин вводили в возрастающих дозах (10-100 мг/кг, 2 раза в день) в течение 8 дней. Тест "резидент-интродер" проводили через 48 ч после последней инъекции морфина, когда наблюдался пик повышения агрессии. Данные представлены как относительная длительность ( $M \pm in$ ) агрессии (темные кружки) и общительности (светлые квадраты), выраженная в процентах к исходному уровню (до морфинизации). \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с контрольной группой животных, получавших растворитель вместо мемантина

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с И. А. Сухотиной

щающийся стержень", см. гл. 2.6.2.2) и не обладали антиагрессивным действием на нормальных (не зависимых от морфина) животных (Belozertseva et al., 1999).

*Stout* еще раз подчеркнуть, что окончательные выводы об эффективности антагонистов NMDA-рецепторов в отношении купирования субъективных эффектов опиатного абстинентного синдрома возможны лишь после клинических испытаний антагонистов NMDA-рецепторов. За отсутствием таковых интерес представляет еще один подход, смысл которого состоит в том, чтобы позволить экспериментальным животным самим решить, насколько доступ к антагонистам NMDA-рецепторов помогает справиться с последствиями отмены наркотика. Термин "отрицательное подкрепление" означает, что вероятность повторения некоего действия повышается, если результат этого действия избавляет организм от воздействия вредного (неприятного, нежелательного) стимула. В приложении к опиатному абстинентному синдрому явление отрицательного подкрепления демонстрируется самовведением веществ, которые устраняют отрицательные проявления синдрома отмены. Классическим примером может служить самовведение зависимыми животными и людьми самого наркотика. Механизмы отрицательного подкрепления включаются уже после того, как выработана зависимость, и играют одну из ключевых ролей в поддержании поведения, направленного на потребление наркотика. На начальных этапах формирования зависимости этим механизмам придается меньшее значение, из-за чего их не всегда обнаруживают в экспериментальных условиях (Stewart et al., 1984).

В наших экспериментах была предпринята попытка оценить влияние сформировавшейся зависимости от морфина на самовведение антагонистов NMDA-рецепторов. После выработки зависимости инъекции морфина прекращали, и животным с катетерами, имплантированными в яремные вены, давали возможность получать инфузии дизоцилпина или D-CPPene в различных концентрациях в ответ на выполнение определенного действия (нажатие на педаль в стандартной камере Скиннера).

Только для дизоцилпина (но не для D-CPPene) было зафиксировано приобретение навыка самовведения, т. е. достоверное повышение количества нажатий на подкрепляемую инфузиями дизоцилпина педаль, но не на контрольную педаль. На рис. 4 11 показана разность в количестве нажатий на подкрепляемую и неподкрепляемую педали за 10 последовательных дней после отмены морфина для эффективной концентрации дизоцилпина и для одной из концентраций D-CPPene.

Как уже подчеркивалось, наличие выработанной зависимости не всегда влияет на первично-подкрепляющие свойства морфина, изучаемые с помощью методики внутривенного самовведения. Поэтому обнаруженные нами различия между дизоцилпином и D-CPPene, скорее, свидетельствуют лишь об отличиях в их собственном аддиктивном потенциале. Интересно, что выработка самовведения фенциклидиноподобного канального блокатора дизоцилпина значительно облегчается, если у животных уже есть опыт самовведения фенциклидина (Beardsley et al., 1990).

#### 4.4.1.2. Сенситизация к опиатным антагонистам

Через несколько часов после острого введения опиатного агониста эффекты антагонистов опиатных рецепторов значительно усиливаются (Meyer, Sparber, 1977; Young, 1986; Adams, Holtzman, 1990). В типичном эксперименте сравнивают способность налтрексона (или налоксона) снижать частоту оперантной реакции (нажатия

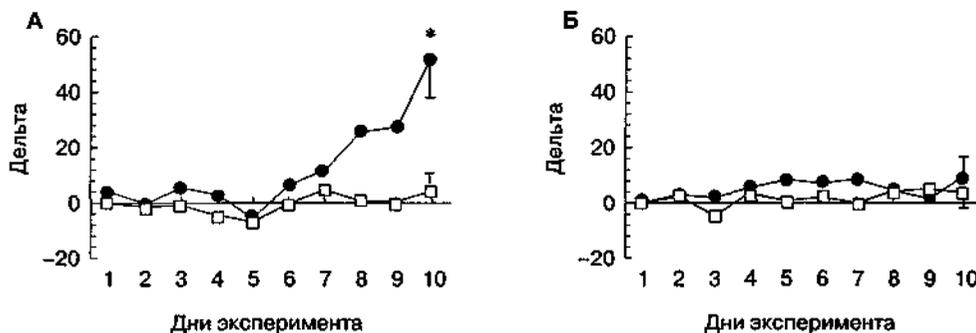
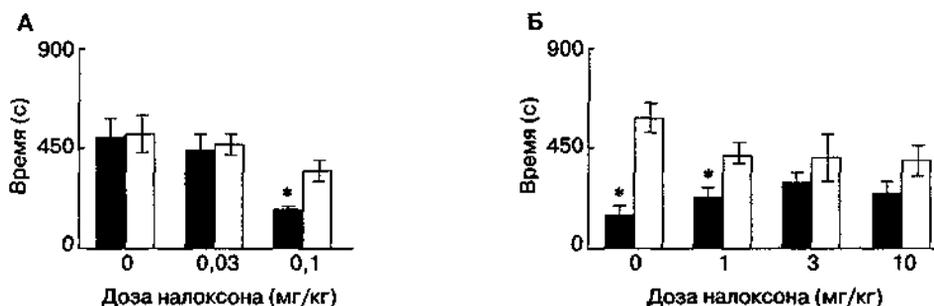


Рис. 4.11. Самовведение дизоципина и D-CPPene животными, зависимыми от морфина (крысы линии Вистар). После формирования физической зависимости от морфина (20 мг/кг, 2 раза в день, 4 нед) инъекции морфина прекращали и животных в течение 10 дней помещали в стандартные камеры Скиннера, оборудованные 2 педалями, нажатие на одну из которых подкрепляли внутривенной инфузией 0,01 мг/кг дизоципина (А) или 0,1 мг/кг D-CPPene (Б). Длительность сеанса самовведения — 3 ч. Данные представлены как разность (дельта) в количестве нажатий на подкрепляемую и неподкрепляемую педали ( $M \pm T$ ). \*  $p < 0,01$  (дисперсионный анализ), достоверное влияние повторного введения морфина. Контрольным группам животных вместо инъекций морфина выполняли введения физиологического раствора (светлые квадраты)

на педаль для получения пищи или электрической стимуляции зон "награды") через различные интервалы после введения опиатного агониста (обычно морфина) или после инъекции растворителя. Эффекты опиатных антагонистов достигают максимума, если эти вещества вводить через 2-4 ч после морфина. Явление сенситизации, несомненно, связано со стимуляцией агонистом опиатных рецепторов, так как этот эффект зависит от дозы агониста. Кроме того, сенситизация не наблюдается, если перед инъекцией морфина животные получают еще одну инъекцию конкурентного антагониста опиатных рецепторов (White-Gbadebo, Holtzman, 1994).

Сенситизация к опиатным антагонистам рассматривается как одна из возможных моделей острой опиатной зависимости. Во-первых, сенситизация к эффектам опиатных антагонистов наблюдается у животных, длительно получавших морфин (Young, Thompson, 1979; Brady, Holtzman, 1980). Во-вторых, в течение многих лет с начала 1970-х гг. существует методика экспресс-анализа опиатного абстинентного синдрома, который вызывают инъекцией очень высоких доз опиатного антагониста (например, 10-30 мг/кг налоксона) вскоре после введения не менее высоких доз агониста (до 100 мг/кг морфина). Однако сенситизация к опиатным антагонистам, о которой идет речь в этой главе, наблюдается при использовании гораздо меньших доз агонистов (10 мг/кг морфина) и антагонистов (0,1-1 мг/кг налоксона). Скорее всего, сенситизация к опиатным антагонистам никак не связана со способностью антагонистов преципитировать абстинентные реакции путем вытеснения агониста из мест связывания. Можно предположить, что явление сенситизации имеет близкие или те же механизмы, что гипералгезия, развивающаяся после однократного введения агонистов (см. гл. 3.3.1). Если это действительно так, то сенситизация должна уменьшаться при введении антагонистов NMDA-рецепторов.



**Рис. 4.12.** Условная реакция избегания места, ассоциированного с введением налоксона (беспородные мыши). Обусловливание проводили в течение 5 дней в стандартной "челночной" камере: после инъекций налоксона (0,1 мг/кг) следовала посадка в один отсек, а после инъекции физиологического раствора — в другой отсек. За 4 ч до каждого сеанса обусловливания животные получали инъекцию морфина (10 мг/кг; темные столбики) или физиологического раствора (светлые столбики). Во время теста регистрировали время ( $M \pm \tau$ ), проведенное в "налоксоновом" отсеке. Длительность теста — 900 с. А. Исследование способности различных доз налоксона вызывать условную реакцию избегания. Б. Влияние мемантина на выработку условной реакции избегания. Мемантин (1-10 мг/кг) вводили за 2 ч до налоксона (т. е. через 2 ч после морфина). \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контрольными группами, которые получали физиологический раствор вместо морфина (светлые столбики)

В наших исследованиях сенситизация к опиатным антагонистам была воспроизведена с использованием не только классических оперантных методик, но также с помощью методики условнорефлекторного избегания места. Повторные сочетания инъекций налоксона с одним из отсеков "челночной" камеры вызывают впоследствии избегание этого отсека в условиях свободного выбора между этим отсеком и другим отсеком, который был ассоциирован с инъекциями растворителя. Этот эффект наблюдается только для относительно высоких доз налоксона (0,3 мг/кг и выше). Если сеансы обусловливания проводить через 4 ч после инъекции морфина, то доза налоксона, которая вызывает достоверную реакцию избегания места, снижается (рис. 4.12). Введение антагониста NMDA-рецепторов мемантина препятствует выработке условной реакции избегания. Следует отметить, что угнетающее действие мемантина обнаруживалось, только если это вещество вводили за 2 ч до налоксона (т. е. через 2 ч после морфина). Параллель с аналогичным экспериментом по изучению временных параметров индукции опиатной толерантности (рис. 3.11, см. гл. 2) еще раз указывает на особое значение для формирования толерантности и зависимости процессов, имеющих место приблизительно через 2 ч после инъекции морфина. Более того, представленные данные позволяют считать, что NMDA-рецепторы существенным образом вовлечены в эти процессы.

#### 4.4.2. Зависимость от других нейроактивных веществ

Усилия многих экспериментаторов были направлены на исследование развития зависимости к нейроактивным веществам, не взаимодействующим с морфиновыми рецепторами. Было выявлено, что антагонисты NMDA-рецепторов (в основном дизо-

цилпин) угнетают проявления синдромов отмены барбитуратов (Rabbani et al., 1994; Oh et al., 1997) и бензодиазепинов (Steppuhn, Turski, 1993; Stephens, 1995; Tsuda et al., 1997, 1998). Наибольшее количество работ посвящено алкогольному абстинентному синдрому. Причиной столь пристального внимания к этанолу стала не столько социальная и медицинская значимость алкоголизма, сколько свойства этанола как антагониста NMDA-рецепторов.

Канальные блокаторы, конкурентные, глициновые и полиаминовые антагонисты NMDA-рецепторного комплекса блокируют разнообразные проявления алкогольного абстинентного синдрома: от судорог (Grant et al., 1990; Liljequist, 1991; Danysz et al., 1992; Kotlinska, Liljequist, 1996), моторной гиперактивности (Erden et al., 1999) до снижения спонтанной нейронной активности (Shen, Chiodo, 1993) и внеклеточной концентрации дофамина в мезолимбической системе (Rossetti et al., 1992). Эпилептиформная и судорожная активность, запускаемая отменой этанола, снижается при применении антагонистов NMDA-рецепторов в экспериментах *in vitro* (Ripley, Little, 1995) и *in vivo* при локальном введении в некоторые структуры ствола мозга (Riaz, Faingold, 1994).

Существует большое количество экспериментальных данных о том, что этанол снижает активность NMDA-рецепторного комплекса за счет прямого блокирующего действия в дозах и концентрациях, применяемых в экспериментальных условиях и типичных для клинической практики (Lovinger, 1997; Faingold et al., 1998). Логичным кажется предположение, что синдром отмены этанола, как минимум отчасти, аналогичен прекращению блокады NMDA-рецепторного комплекса. Следовательно, эффекты антагонистов NMDA-рецепторов могут быть подобными влиянию, например, метадона на героиновый абстинентный синдром. В любом случае необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение способности антагонистов NMDA-рецепторов "замещать" этанол. Информация, получаемая в этих исследованиях, окажется вдвойне полезной в условиях клинического применения антагонистов NMDA-рецепторов, так как большинство потенциальных пациентов, скорее всего, будут иметь опыт употребления алкогольных напитков.

#### 4.5. Обоснование применения антагонистов NMDA-рецепторов для лечения лекарственной зависимости

Значительный экспериментальный материал, накопленный к настоящему времени, убедительно свидетельствует в пользу ослабления лекарственной зависимости под влиянием антагонистов NMDA-рецепторов. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали повышение глутаматергической передачи в период опиатной абстиненции (Hong et al., 1993; Rasmussen, 1995; Sepulveda et al., 1998).

Чтобы подтвердить роль глутаматных рецепторов в экспрессии опиатного синдрома отмены, абстинентные реакции можно преципитировать инъекцией не только опиатного антагониста, но и глутамата. Токуяма с коллегами (Tokuyama et al., 1996) обнаружили, что у животных, которым в течение нескольких дней постоянно вводили морфин или буторфанол, внутрижелудочковое введение глутамата способствует появлению различных абстинентных реакций. Эти данные указывают на участие глутаматных рецепторов в генезе острых абстинентных реакций, но не доказывают вовлечение в процесс NMDA-рецепторов. Введение агонистов NMDA-рецепторов

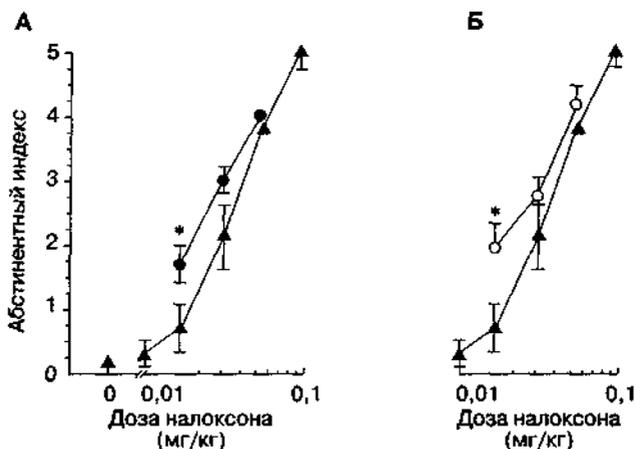


Рис. 4.13. Влияние NMDA и глутамата на экспрессию опиатного абстинентного синдрома, преципитированного налоксоном (крысы линии Вистар). NMDA (56 мг/кг; темные кружки) или глутамат (3 г/кг; светлые кружки) вводили перед инъекцией налоксона (0,01-0,1 мг/кг). К моменту начала эксперимента животные уже получали морфин на протяжении более 2 мес в дозе 30 мг/кг/день. Данные представлены как средние значения абстинентного индекса ( $M \pm t$ ), отражающего наличие тремора передних конечностей, диареи, птоза, саливации, жевания, отряхивания и вокализации при захвате рукой. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с контрольными тестированиями, в которых животные получали инъекции налоксона без NMDA или глутамата (темные треугольники)

(NMDA и глицин) животным, зависимым от морфина, не приводит к достоверному развитию каких-либо заметных признаков абстинентного синдрома, но потенцирует эффекты преципитирующей инъекции налоксона (рис. 4.13<sup>1</sup>; Dravolina et al, 19996).

В экспериментах *in vitro* получены аналогичные результаты. Например, на изолированном препарате подвздошной кишки крысы, подвергшейся длительной инкубации в растворе с морфином, контрактильные свойства глутамата были значительно усилены. Усиление эффектов глутамата, видимо, отражает повышенную чувствительность NMDA-рецепторов, так как антагонисты NMDA-рецепторов блокировали контрактильные свойства налоксона (Yukhananov, Larson, 1994a).

Большинство примеров основано на данных исследования опиатной зависимости, однако длительное введение этанола также повышает чувствительность к стимуляции NMDA-рецепторов, что проявляется большей нейротоксичностью NMDA при локальном введении в гиппокамп (Davidson et al., 1993, 1995). Несмотря на это, свойства этанола как антагониста NMDA-рецепторов заставляют предполагать отличия алкогольного абстинентного синдрома от синдрома отмены других нейроактивных веществ, таких как, например, морфин. Повторные введения этанола (Grant et al., 1990; Snell et al., 1993; Trevisan et al., 1994; Follesa, Ticku, 1996; Snell et al., 1996), так же как и антагонистов NMDA-рецепторов (McDonald et al., 1990; Williams et al., 1992; Sanner et al., 1994; Lason et al., 1997; Wang et al., 1999a), приводят к "ир"-регуляции NMDA-рецепторного комплекса. В то же время морфиновый абстинентный синдром

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с О. А. Драволипой, И. О. Медведевым.

характеризуется снижением уровней связывания [<sup>3</sup>H]дизоцилпина (Bhargava et al., 1995). "Down"-регуляция рецепторов обычно наблюдается при длительном воздействии агонистов, что указывает на избыточную стимуляцию NMDA-рецепторов у животных, зависимых от морфина. Гиперактивность NMDA-рецепторов может быть следствием не только чрезмерного высвобождения глутамата, но и повышенной эффективности стимуляции рецептора агонистом. Существуют экспериментальные данные, доказывающие оба возможных пути появления гиперактивности NMDA-рецепторного комплекса при опиатном абстинентном синдроме.

Как экспрессия рецепторов, так и высвобождение эндогенных медиаторов очень сложно организованы. Этим объясняется тот факт, что сведения по механизмам формирования и проявления лекарственной зависимости полны, казалось бы, неразрешимых противоречий. Механизмы обратной связи практически любой системы включаются при малейшем отклонении от состояния покоя, и адаптивные гетеросистемные изменения нередко принимаются за первичные, причинные, ведущие к появлению толерантности и зависимости. Например, при длительном воздействии этанола экспрессия AMPA-подтипа глутаматных рецепторов может снижаться, что связывают с неспецифической адаптивной перестройкой в ответ на изменения в NMDA-рецепторном комплексе (Ulrichsen et al., 1996). Другой типичный пример — регуляция активности фермента NO-синтетазы.

Ингибиторы NO-синтетазы вызывают большинство эффектов, свойственных антагонистам NMDA-рецепторов, таких как ослабление проявлений синдрома отмены опиатов, этанола, никотина (Adams et al., 1993; Thorat et al., 1994; Hall et al., 1996; Vaupel et al., 1997; Adams, Cicero, 1998a). Более того, донорам NO приписывают способность усиливать проявления опиатного и алкогольного абстинентных синдромов (Adams et al., 1993; Adams, Cicero, 1998b; Medvedev et al., 1999).

Активация NO-синтетазы — лишь одно из пострецепторных явлений, следующих за активацией NMDA-рецепторов. В регуляции синаптической пластичности и эффективности глутаматергической передачи оксид азота играет двоякую роль (см. гл. 1.5.4). С одной стороны, образование NO повышается при стимуляции NMDA-рецепторов (Rivot et al., 1999), а возбуждающие эффекты NMDA на нейронную активность в голубом пятне значительно уменьшаются при сочетанном применении ингибиторов NO-синтетазы (Hall et al., 1998). Соответственно, некоторые эффекты блокады NMDA-рецепторов воспроизводятся веществами, угнетающими NO-синтетазу. С другой стороны, NO оказывает угнетающее действие на пре- и постсинаптические глутаматные рецепторы (механизм отрицательной обратной связи) и, например, предотвращает нейротоксическое действие NMDA (Lipton et al., 1994). Поэтому доноры NO замедляют, а ингибиторы NO-синтетазы ускоряют развитие опиатной толерантности и зависимости (Dambisya, Lee, 1996). Как следствия, существуют противоречивые данные об эффектах модуляторов системы NO на системном уровне. Например, ингибиторы NO-синтетазы блокируют развитие сенситизации к стимулирующим эффектам кокаина (Pudlak, Bozarth, 1993), но не амфетамина (Stewart et al., 1994). Причина появления столь противоречивых сообщений не обязательно кроется в различиях механизмов действия кокаина и амфетамина, а скорее, в пока что несопоставимых отличиях методик экспериментов.

Точная локализация "причинных" изменений в системах первичных (рецепторы) и вторичных посредников пока что не известна. Длительное введение различных ней-

роактивных веществ не обязательно должно проявляться повышением аффинности или уровней экспрессии субъединиц NMDA-рецепторного комплекса. Например, как для опиатов, так и для этанола существуют данные об "ир"-регуляции и отсутствии изменений в NMDA-рецепторном комплексе (Morrow et al., 1994; Ulrichsen et al., 1996). В одной из работ проследили концентрации мРНК и самого белка субъединиц NMDA-рецептора у животных, у которых была выработана физическая зависимость от этанола (судороги при отмене этанола; Snell et al., 1996). Было установлено, что уровни белка, но не мРНК для субъединиц NR1 и NR2A были значительно повышены.

Таким образом, становится очевидным, что для дальнейшего исследования механизмов лекарственной зависимости необходим целостный, концептуальный подход, основанный на общем представлении о гетеро- и гомосистемной адаптации, а не на разрозненных данных об изменениях в том или ином компоненте системы. По аналогии с предполагаемыми механизмами формирования толерантности (см. гл. 3.3) лекарственная зависимость может иметь механизмы, основанные на повышении функциональной активности NMDA-рецепторного комплекса. Необходимо пояснить, в чем же существенное отличие такой формулировки. Дело в том, что повышенная функциональная активность, в первую очередь, проявляется гиперчувствительностью к агонистам, которая становится заметной спонтанно (в состоянии покоя) или при стимуляции (абстинентный синдром, введение агонистов и т. д.). В зависимости от того, насколько выражены механизмы отрицательной обратной связи для данной системы, функциональная гиперактивность рецепторного комплекса проявится или, наоборот, не проявится в "down"-регуляции (Bhargava et al., 1995; снижение аффинности, плотности рецепторов, уровней экспрессии мРНК, синтез белка и т. д.) или десенситизации рецепторов (Kogan, Aghajanian, 1995). Судя по всему, в разных областях мозга и для разных нейрохимических систем выраженность этой обратной связи различается, что ведет к неодинаковым результатам. Отчасти это многообразие оправдывается разнообразием субъединичного состава рецепторов и систем сопряжения со вторичными посредниками.

Если исходить из того, что функциональная гиперактивность NMDA-рецепторного комплекса — один из ключевых факторов или путей формирования зависимости, то следует обратить внимание на то, что практически все экспериментальные данные указывают именно на функциональную природу перестройки. Например, при некоторых режимах введения становится очевидным, что длительное введение этанола влечет за собой повышение способности NMDA стимулировать накопление NO, в то время как количественные параметры связывания лигандов с NMDA-рецепторами не меняются (Chandler et al., 1997). У животных, зависимых от морфина, абстинентный синдром характеризуется стимуляцией активности  $Ca^{2+}$ -зависимой NO-синтетазы, и это повышение активности предупреждается введением антагониста NMDA-рецепторов (Lizasoain et al., 1996; см. также Hall et al., 1998).

Дальнейшее обсуждение гипотетических механизмов формирования зависимости проще вести на примере опиатной зависимости. Наибольшее количество данных касается опиатной и алкогольной зависимости. Однако для этанола рецепторные механизмы слишком сложны, так как затрагивают сразу несколько нейромедиаторных систем (Faingold et al., 1998).

При поиске механизмов опиатной зависимости уже многие годы исходят из диаметральной противоположности острых эффектов стимуляции опиатных рецепторов

и признаков опиатного абстинентного синдрома. Снижение моторики ЖКТ при остром введении и диарея при отмене морфина после длительного введения — лишь один из многочисленных примеров. При однократном введении морфин угнетает пресинаптическое высвобождение глутамата (Coutinho-Netto et al., 1980; Crowder et al., 1986). Опиатный абстинентный синдром, преципитированный инъекцией налоксона, сопровождается повышением внеклеточной концентрации глутамата в ряде структур головного мозга, таких как голубое пятно (Aghajanian et al., 1994; Zhang et al., 1994). Известно, что в ряде структур головного мозга (Van Bockstaele, Colago, 1996), а также в спинном мозге (см. гл. 2.6.1) NMDA-рецепторы могут находиться пресинаптически, принимая самое непосредственное участие в регуляции высвобождения. Таким образом, повышение выброса различных медиаторов при отмене опиатов после хронического введения связано с повышенной функциональной активностью NMDA-рецепторов. Пресинаптическая локализация NMDA-рецепторов, задействованных в механизмах формирования лекарственной зависимости, объясняет ряд отрицательных результатов, полученных в экспериментах по экспрессии опиатного абстинентного синдрома. Например, деполяризация нейронов ЦОВ, вызванная отменой субхронического введения морфина, не блокируется антагонистами NMDA-рецепторов (Chieng, Christie, 1996).

Повышение функциональной активности NMDA-рецепторов, скорее всего, происходит по вышеописанному механизму (см. гл. 3.3.1). Острое введение опиатных агонистов (и возможно других нейроактивных веществ) способствует фосфорилированию внутриклеточных доменов или структурных белков, которые участвуют в кластеризации NMDA-рецепторов. Именно поэтому эффекты антагонистов NMDA-рецепторов воспроизводятся введением ингибиторов протеинкиназ. Например, вызываемое налоксоном повышение высвобождения норадреналина в мосту и продолговатом мозге животных, зависимых от морфина, ослабляется как ингибитором протеинкиназ H-7, так и дизоципином (Makimura et al., 1997). Более того, есть прямые свидетельства активации протеинкиназ A и C при длительном введении морфина, чему препятствует сочетанное введение с морфином антагонистов NMDA-рецепторов (Makimura et al., 1997). Активаторы протеинкиназ (форболовые эфиры) потенцируют эффекты стимуляции NMDA-рецепторов, а блокаторы (сфингозин, Ro 31-8220, стауроспорин) — блокируют. Установлено, что протеинкиназная активность не просто потенцирует, но является необходимым условием для стимуляции NMDA-рецепторов (Murphy et al., 1994).

При стимуляции опиатных рецепторов (например морфином) возможны несколько альтернативных путей изменения клеточного гомеостаза (рис. 4.14; Nestler, Aghajanian, 1997; Ingram et al., 1998). Посредством ингибиторных G-белков (G<sub>i</sub>, чувствительны к коклюшному токсину) активация опиатного рецептора приводит к: а) усилению фосфолипазной (A<sub>2</sub>) активности и повышению проницаемости клеточной мембраны для K<sup>+</sup> (канал, чувствительный к блокаде 4-аминопиридином и дендротоксином); б) угнетению аденилатциклазы; в) активации протеинкиназ и переходу NMDA-рецепторов в более активное состояние. Фосфолипазный (аденилатциклазный) и протеинкиназный пути в конечном итоге приводят к прямо противоположным изменениям в нейронной активности, проведении импульса и высвобождении нейромедиаторов.

Схема, представленная на рис. 4.14, принципиально отличается от моделей, предложенных в других работах (Nestler, Aghajanian, 1997; Ingram et al., 1998). Наиболее

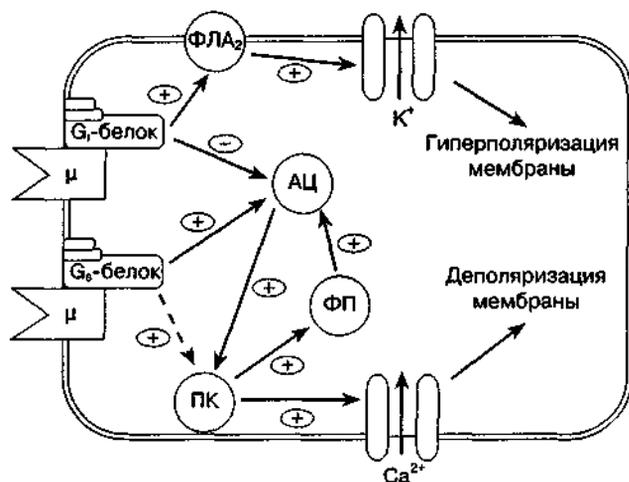


Рис. 4.14. Гипотетическая схема взаимодействия эффектов стимуляции опиоидного и NMDA-рецепторов (объяснения в тексте),  $\mu$  — опиоидный рецептор, опосредующий эффекты морфина; АЦ — аденилатциклаза; ФЛА<sub>2</sub> — фосфолипаза А<sub>2</sub>; ПК — протеинкиназы; ФП — фосфопротеины. Пунктирной линией обозначена связь, существование которой еще недостаточно исследовано и которая, возможно, подразумевает одну систему внутриклеточных посредников или более

существенное отличие заключается в том, что многие авторы считают фосфолипазный путь механизмом развития острых эффектов опиатов, а аденилатциклазный и протеинкиназный пути — механизмами развития хронических эффектов. Такое разделение основано на том, что ингибиторы аденилатциклазы и протеинкиназ не влияют на острые эффекты морфина, что предполагает меньшую значимость этого пути в нормальных условиях. Однако предлагаемая нами схема указывает на оба пути как на альтернативные механизмы реализации острых эффектов опиатов. Во-первых, как уже отмечалось, однократное введение морфина вызывает не только гипоалгезию (т. е. острый эффект опиатов, согласно Ingram et al, 1998), но и гипералгезию. Гипералгетическое действие опиатов (в традиционных дозировках) проявляется позже, чем гипоалгетическое. Временная диссоциация этих эффектов опиатов может иметь различные причины, о которых трудно судить на основании имеющихся данных. Например, можно было бы предположить, что активация протеинкиназного пути занимает больше времени, чем таковая фосфолипазного пути. Острая активация фосфолипазного пути противодействует стимуляции протеинкиназ, и поэтому временной фактор играет определяющую роль в формировании повышенной активности протеинкиназ. Активность протеинкиназ (например протеинкиназы А) накапливается со временем благодаря стимуляции регуляторных фосфопротеинов (например белок, связывающий цАМФ-зависимый элемент) и аденилатциклазы, которая в свою очередь стимулирует протеинкиназы (положительная обратная связь).

Известно, что в очень малых концентрациях морфин оказывает не тормозное, а возбуждающее действие (Cram et al., 1988; Crain, Shen, 1990). Эти парадоксальные данные, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о том, что стимуляция проте-

инкиназной активности и гипералгетическое действие опиатов являются острыми (!) эффектами. Более того, возбуждающее действие опиатных агонистов проявляется даже в условиях блокады  $K^+$ -каналов (Crain, Shen, 1990).

Возбуждающие эффекты опиатных агонистов в большей степени выражены после хронической стимуляции опиатных рецепторов, что указывает, с одной стороны, на возможность прогрессивного накопления гиперактивности NMDA-рецепторов, а с другой стороны — на родство механизмов острых возбуждающих эффектов опиатов и адаптационных процессов при длительном применении опиатных агонистов. Кроме того, становится понятным, почему развитие толерантности и зависимости считается непрерывным процессом, запускаемым уже первой инъекцией опиата (Eisenberg, 1982). Выраженность этого процесса находится в прямой зависимости от продолжительности и эффективности лиганд-рецепторного взаимодействия (Goldstein, Schultz, 1973).

Существует вероятность того, что возбуждающие и тормозные эффекты опиатов опосредованы различными подтипами опиатных рецепторов. Для д-опиатных рецепторов предполагали наличие двух подтипов —  $\mu$  и  $\chi_2$ . Однако такое подразделение не подтверждается данными генетического анализа (Akil et al., 1998). Тем не менее существуют убедительные свидетельства того, что опиатные рецепторы сопряжены не только с тормозными  $G_i$ -белками, но и с возбуждающими  $G_s$ . Эти исследования основывались на данных о возбуждающем действии опиатных агонистов на сенсорные нейроны спинного мозга (Crain et al., 1988; Crain, Shen, 1990). Было обнаружено, что для разных агонистов опиатных рецепторов способность оказывать возбуждающее действие неодинакова и может коррелировать с вероятностью развития толерантности и зависимости при длительном введении. Например, в отличие от морфина эторфин оказывает гораздо меньшее возбуждающее действие (Crain, Shen, 1996; Shen, Crain, 1997) и, судя по последним данным, не вызывает толерантности и зависимости при повторном введении (Aceto et al., 1997).

В предлагаемой схеме сознательно упрощено представление процессов, задействованных при остром и хроническом введении опиатов. Это необходимо ввиду комплексного характера регуляции клеточного гомеостаза, примеры чего уже приводились выше. Достаточно лишь добавить, что аденилатциклазная активность снижается при остром введении опиатов, а при длительном введении может наблюдаться обратный эффект (Sharma et al., 1977; Duman et al., 1988). Являются ли эти изменения в аденилатциклазной активности причинными для проявления толерантности и зависимости? Есть все основания полагать, что эти изменения в аденилатциклазной активности довольно неспецифические и на самом деле просто отражают попытку организма удержать равновесие на клеточном уровне.

Еще один важный вопрос, который требует короткого разъяснения: почему "причинные" адаптивные изменения происходят в протеинкиназном, а не в фосфолипазном пути? Скорее всего, потому что NMDA-рецепторы сопряжены именно с протеинкиназным путем. Как уже неоднократно подчеркивалось, одной из основных физиологических функций NMDA-рецепторов является участие в механизмах, обеспечивающих хранение информации на клеточном уровне (в широком смысле). В то же время опиатный рецептор оказывает двойное воздействие на аденилатциклазу — непосредственное угнетение и опосредованную активацию (протеинкиназы, фосфопротеины). При продолжающемся воздействии агониста на рецептор баланс

этих двух влияний смещается в сторону активации, что выражается в гипервозбудимости нейрона.

Таким образом, так же как и для развития толерантности к эффектам фармакологических средств (в первую очередь опиатов), в качестве универсального механизма лекарственной зависимости может выступать функциональная гиперактивность NMDA-рецепторов. Отдельно заметим, что условнорефлекторные механизмы, описанные в гл. 3.1.1.2 и 3.3.3, также вносят существенный вклад в развитие и проявление зависимости, так как функциональная гиперактивность NMDA-рецепторов становится безусловнорефлекторной реакцией, которая вступает в пространственно-временные связи со стимулами окружающей среды и, возможно, с другими эффектами самого вещества (см. гл. 3.3.3).

Во многом благодаря условнорефлекторным механизмам повторные абстинентные состояния ведут к прогрессивному усилению симптоматики (Ibuki et al., 1997; Dunbar, Pulai, 1998; Dunworth, Stephens, 1998). Однако накопление функциональной гиперактивности NMDA-рецепторного комплекса ни в коей мере не является только условнорефлекторным явлением и может наблюдаться в условиях экспериментов *in vitro* (Ulrichsen et al., 1996). В любом случае, как и следовало бы ожидать исходя из предлагаемой модели, антагонисты NMDA-рецепторов предотвращают усиление абстинентной симптоматики, сопровождающее повторные отмены опиатов и бензодиазепинов (Dunbar, Pulai, 1998; Dunworth, Stephens, 1998).

# 5

## Подкрепляющие свойства наркотиков и NMDA-рецепторы

### 5.1. Мозговая система "награды"

Мозговая система "награды" является субстратом подкрепляющего действия различных аддиктивных средств (Звартау, 1988; Koob, 1992). Большинство наркотиков (например опиаты, психостимулянты, никотин) усиливают метаболизм дофамина в мезокортиколимбической системе (Robinson, Berridge, 1993; Di Chiara, 1995). Однако мнение о том, что структуры мезолимбической системы составляют мозговую систему "награды", сформировалось еще задолго до того, как были выполнены первые эксперименты с использованием методики микродиализа *in vivo* (Di Chiara, Imperato, 1988).

Первым неопровержимым экспериментальным доказательством материального субстрата "награды" и подкрепления стало открытие реакции электрической самостимуляции мозга в 1950-х гг. (Rolls, 1975). Именно с этого момента наблюдается постоянный интерес к изучению субстрата действия подкрепляющих стимулов.

Вскоре после опубликования работ Олдса (Olds) и Милнера (Milner) на основе результатов фармакологических исследований было сделано предположение, что дофаминергическая система — возможный нейрохимический субстрат подкрепления и "награды" (Stein, 1964). Не составило труда связать в единое целое данные нейрофизиологических (электрические раздражения отдельных структур мозга) и нейрофармакологических исследований. Как следствие, дофаминовая гипотеза подкрепления оставалась непоколебимой многие годы.

В результате детальных исследований мезолимбической системы накоплены многочисленные сведения о полиморфности и исключительной нейрохимической сложности этой системы. В дальнейшем изучении этого вопроса важную роль сыграло выявление различных подтипов дофаминовых рецепторов, а также других медиаторов и рецепторов, косвенно затрагиваемых при стимуляции дофаминовых рецепторов или влияющих на высвобождение дофамина или его постсинаптические эффекты. Большинство исследователей пришли к компромиссному решению: стали выделять несколько "ключевых" медиаторных систем, среди которых чаще других упоминали дофаминергическую, опиоидергическую и ГАМК-ергическую (Koob, 1992).

Не вызывает никаких сомнений, что со временем будет выявлено еще большее количество факторов. Например, в последние годы к числу нейромедиаторных систем, регулярно упоминаемых при анализе подкрепляющих свойств наркотиков, присоединили и такие системы, как пуринаергическая (Fredholm et al, 1999), холецистокининовая (Dauge, Lena, 1998; Fink et al., 1998), кортикостероидная (Piazza, Le Moal, 1997).

Именно вследствие такого нейрохимического и нейроанатомического многообразия попытки дать исчерпывающее описание системы (или систем) "награды" (рис. 5.1) обречены на неудачу.

По не вполне понятным причинам большинство исследователей в построении своих теоретических концепций или при планировании экспериментов не учитывают вклад глутаматергической системы в механизмы подкрепляющего действия сти-

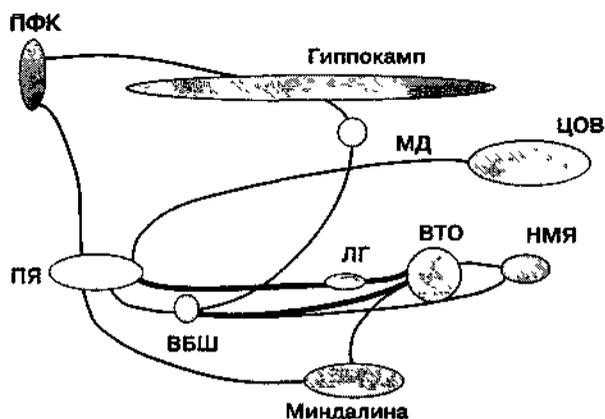


Рис. 5.1. Схема основных проекций, связывающих структуры головного мозга в единую систему "награды". ВБШ — вентральные отделы бледного шара; ВТО — вентральная тегментальная область, ЛГ — латеральный гипоталамус, МД — медиаддорсальные отделы таламуса, НМЯ — ножкомостовое ядро; ПФК — префронтальная кора; ПЯ — прилежащее ядро перегородки; ЦОВ — центральное околосредовое вещество

мулов различной природы. Удивление возрастает, если вспомнить про глутаматергические проекции в прилежащее ядро перегородки, которое, по-видимому, является основным интерфейсом между сенсорной и моторной информацией и чуть ли не главным субстратом мотивационных свойств наркотиков. Прилежащее ядро получает проекции от вентральной тегментальной области (ВТО), латерального гипоталамуса, миндалины, лимбических и сенсомоторных областей коры больших полушарий, гиппокампа, медиаддорсальной и латеральной преоптических областей, центрального околосредового вещества и еще ряда структур. Нельзя не обратить внимание на то, что все эти проекции в той или иной степени связаны с мотивированным поведением (например миндалина — с эмоциогенезом, медиаддорсальная область — с половым поведением, некоторые ядра латерального гипоталамуса — с пищевым поведением). Более подробно роль вентральных отделов полосатого тела (стриатума) будет обсуждена в гл. 6. Для данной же главы большее значение имеет выяснение и фармакологический анализ роли глутаматергической системы в механизмах первично- и вторично-подкрепляющих эффектов наркотиков.

Таким образом, имеющиеся данные указывают на ключевую роль дофамина и глутамата в системах "награды" и подкрепления. Роль дофамина доказана в многочисленных электрофизиологических, нейрохимических и фармакологических исследованиях. Предположения о роли глутамата во многом основаны на сведениях о нейрохимической организации анатомических проекций, получаемых мезолимбической системой и, в частности, полосатым телом.

Структуры мезолимбической дофаминергической системы (например прилежащее ядро, ВТО) получают большое количество глутаматергических афферентов из коры, миндалины, гиппокампа (Kelley, Domesick, 1982; Kelley et al, 1982; Imperato et al., 1990; Kalivas, 1993). Поэтому представляется естественным, что активность нейронов в этих структурах находится под глутаматергическим контролем.

С одной стороны, глутамат модулирует высвобождение дофамина из пресинаптических окончаний (Carter et al., 1988; Imperato et al., 1990; Krebs et al., 1991; Desce et al., 1992). На пилокарпиновой модели эпилепсии выявлено, что стимуляция NMDA- и D<sub>1</sub>-дофаминовых рецепторов оказывает сходное действие, ингибируя распространение судорог (Turski et al., 1987). Если и глутамат, и дофамин в стриатуме выступают как антиконвульсанты, оказывая при этом противоположное действие на возбудимость нейронов хвостатого тела, то, исходя из традиционных воззрений, представляется маловероятным, что рецепторы глутамата (возбуждающий медиатор) и дофамина (тормозный медиатор) локализованы на телах одних и тех же нейронов стриатума. Эти данные подтверждают, что глутамат действует опосредованно, модулируя высвобождение дофамина.

С другой стороны, результаты поведенческих (Schmidt, Bury, 1988) и электрофизиологических (Mogenson, 1987) исследований указывают на функциональный антагонизм дофамин- и глутаматергических передач в стриатуме. Нейроны хвостатого тела, активность которых ингибируется дофамином (или активацией nigростриарных путей), возбуждаются при подведении глутамата (или усилении кортикальной афферентации). Активация постсинаптических NMDA-рецепторов и Bгдофаминовых рецепторов приводит к противоположным изменениям в цАМФ-зависимом фосфорилировании белка DARPP-32 (Halpain et al., 1990). Кроме того, системное введение ряда антагонистов NMDA-рецепторов (в первую очередь фенциклидиноподобных канальных блокаторов), так же как и дофаминопозитивных веществ, характеризуется стимуляцией локомоторной активности у резерпинизированных животных (Starr, Starr, 1994). Однако следует отметить, что в основе этого стимулирующего эффекта антагонистов глутаматных рецепторов, скорее всего, лежит блокада глутаматергической передачи в дорсальных (но не вентральных) отделах стриатума, а также в субталамических ядрах и бледном шаре, получающих возбуждающие проекции из стриатума (Starr, Starr, 1994; Ferre et al., 1994).

В отличие от неконкурентных канальных блокаторов NMDA-рецепторов конкурентные, глициновые и полиаминовые антагонисты не усиливают метаболизм дофамина в базальных ядрах, значительно меньше или совсем не стимулируют локомоторную активность при введении интактным животным и уменьшают локомоторный стимулирующий эффект наркотиков психостимулирующего типа действия (Mogenson, 1987; Pulvirenti et al., 1989; Rao et al., 1990; Svensson et al., 1991; Bubsier et al., 1992; Loscher, Honack, 1992; Murata, Kawasaki, 1993).

## 5.2. Первично-подкрепляющие свойства наркотиков

### 5.2.1. Реакция внутривенного самовведения

Самовведение наркотиков животными и человеком является тем методом экспериментального анализа, который доказывает подкрепляющие свойства этих веществ и наиболее полно соответствует поведению, направленному на потребление наркотиков в реальной жизни. Способность некоторых фармакологических средств подкреплять инструментальную деятельность животных и человека лежит в основе разнообразных экспериментальных методов, которые отличаются лишь специфическими параметрами (например режим подкрепления, топография инструментальной реак-

ции), в разной мере способствующими или препятствующими проявлению первично-подкрепляющих свойств.

В экспериментальных условиях животные самовводят практически все вещества, которые вызывают зависимость у человека. Высокоэффективны в выявлении аддиктивного потенциала не только традиционные методики самовведения, но и некоторые методы экспресс-анализа. Например, внутривенное самовведение большинства известных наркотиков может наблюдаться даже при ограниченном во времени 30-минутном тестировании мышей, ранее не обучавшихся и не принимавших участие ни в каких экспериментах. Суть этой методики заключается в том, что мышью разбивают на пары таким образом, что определенное действие (например выглядывание в отверстие, оборудованное фотоэлектронным устройством регистрации), выполненное одной мышью из пары ("активной" мышью), приводит к внутривенной инфузии фиксированного количества наркотика обеим мышам этой пары. Деятельность второй мыши ("пассивной" мыши) не влечет за собой никаких последствий, хотя и регистрируется экспериментатором. Если вводимое вещество действительно оказывает подкрепляющее действие, то "активная" мышь делает гораздо больше "выглядываний" за время тестирования, чем "пассивная" мышь. Для анализа подкрепляющих свойств веществ рассчитывают несколько показателей, среди которых кумулятивная доза вещества, полученная за время тестирования, и так называемый R-критерий (разность логарифмов соотношений активности "активной" и "пассивной" мышей в основном и предварительном тестах). R-критерий наиболее четко отражает зависимость поведения "активной" мыши от вводимого вещества и его концентрации и практически всегда имеет куполообразную форму.

С использованием этой методики было выявлено, что антагонисты NMDA-рецепторов подавляют самовведение морфина (Semenova et al., 1999). Характер подавляющего действия сильно варьирует в зависимости от исследованного антагониста. Так, для мемантина отмечен сдвиг кривой "концентрация-эффект" вниз (рис. 5.2<sup>1</sup>).



Рис. 5.2. Влияние мемантина на инициацию внутривенного самовведения морфина (мышь линии DBA/2). Мемантин вводили за 30 мин до сеанса самовведения. Дозы мемантина указаны справа от графика (мг/кг)

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с С. Г. Семеновой.

Для другого канального блокатора MRZ-2/579, а также для конкурентного антагониста NMDA-рецепторов о-СРРене сдвиг этой кривой происходил вправо (рис. 5.3<sup>1</sup>).

Анализ сдвигов кривых "доза (концентрация)-эффект" имеет очень большое значение для оценки результатов, получаемых с помощью методик внутривенного самовведения. Сдвиг влево обычно интерпретируют как повышение эффективности подкрепляющего действия наркотиков, а сдвиг вправо — как снижение. Такой подход полностью оправдан, когда речь идет о применении фармакологических средств, выступающих в роли конкурентных агонистов и антагонистов по отношению к той же рецепторной системе, на которую действует самовводимое вещество. Например, налоксон будет "сдвигать" кривую "концентрация-эффект" для морфина вправо, а агонисты опиатных рецепторов (героин) — влево.

В фармакологии принято различать конкурентные и неконкурентные антагонисты как раз по характеру изменения кривой "доза-эффект" (см., например, Катцунг, 1998). Однако, несмотря на исключительно широкое распространение, попытки приложить опыт классической фармакологии к анализу внутривенного самовведения представляются не вполне адекватными. Согласно этим представлениям, действие мемантина в большей степени напоминает действие агониста или неконкурентного антагониста, в то время как действие MRZ-2/579 и D-СРРене — скорее, конкурентного антагониста. На данный момент нет абсолютно никаких данных о связывании MRZ-2/579 или D-СРРене с опиатными рецепторами, т. е. эти вещества избирательно взаимодействуют с NMDA-рецепторами. Характер кривой "концентрация-эффект" для морфина у животных, которым предварительно ввели мемантин, указывает на то, что при тестировании дополнительных концентраций морфина (больших, чем 4 мг/мл), возможно, был бы выявлен сдвиг кривой вправо.

В любом случае приведенные результаты указывают на ослабление выработки внутривенного самовведения морфина под влиянием антагонистов NMDA-рецепто-

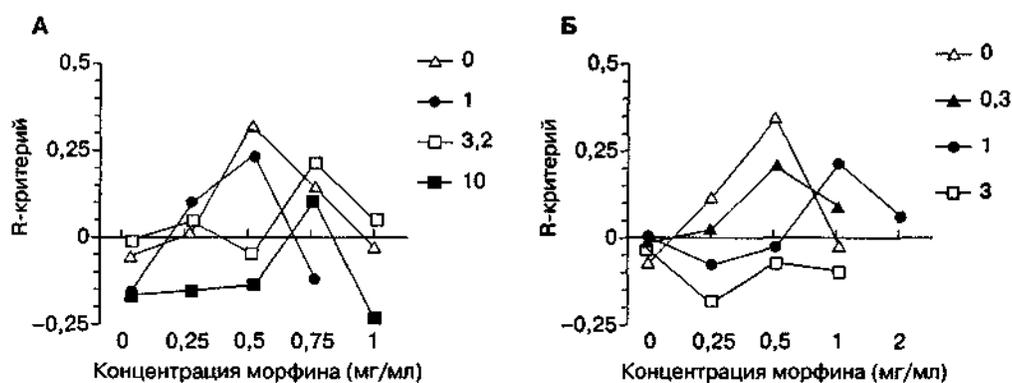


Рис. 5.3. Влияние MRZ-2/579 (А) и D-СРРене (Б) на инициацию внутривенного самовведения морфина (мыши линии DBA/2). MRZ-2/579 и D-СРРене вводили за 30 мин и 45 мин до сеанса самовведения, соответственно. Дозы MRZ-2/579 и D-СРРене указаны справа от графиков (мг/кг)

<sup>1</sup> Эксперимент выполнены совместно с О. А. Драволипой, С. Г. Семеновой

ров. По всей видимости, этот эффект не ограничивается самовведением морфина, а может быть проявлением более общего влияния на формирование аддиктивного поведения. В аналогичных экспериментальных условиях с использованием тех же доз антагонисты NMDA-рецепторов предотвращают инициацию внутривенного самовведения кофеина (рис. 5.4<sup>1</sup>).

Описываемая методика внутривенного самовведения не является широко распространенной, и получаемые результаты могут отчасти быть следствием особенностей методики. Например, при проведении экспериментов по данной методике мышей помещают в относительно тесные камеры (8 X 8 X 8 см) и пунктируют хвостовую вену, что, несомненно, является сильным стрессирующим воздействием. Влияние стресса на потребление наркотиков в эксперименте хорошо изучено (Piazza, Le Moal, 1997). Так, известно, что животные, подвижность которых ограничена, с большей вероятностью начинают самовведение наркотиков (Shaham, 1993). Учитывая анксиолитический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов, угнетение выработки самовведения морфина и кофеина можно было бы объяснить ослаблением стрессирующего влияния процедуры тестирования. Однако такое объяснение маловероятно. Во-первых, эти результаты не воспроизводятся при введении высокоаффинного канального блокатора дизоцилпина (Semenova et al., 1999), который обладает анксиолитической активностью. Во-вторых, наличие анксиолитической активности у низкоаффинных канальных блокаторов (например мемантина) оспаривается (Karcz-Kubicha et al., 1997).

Еще одним доводом в пользу специфичности действия антагонистов NMDA-рецепторов могут стать данные, полученные с использованием другой методики внутривенного самовведения (рис. 5.5; Беспалов, Звартау, 19966). В этих экспериментах животным (крысы) заранее имплантировали в яремные вены катетеры, а сеансы самовведения начинали не ранее чем через 5 дней после операции. Выработку самовведения кокаина проводили в стандартных камерах Скиннера на протяжении 5 дней по 3 ч

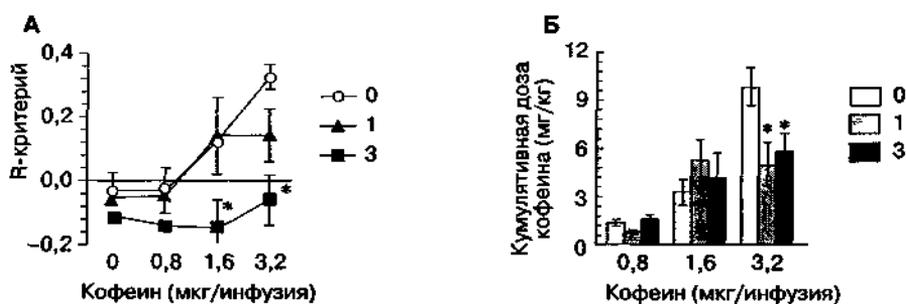


Рис. 5.4. Влияние D-CPPene на инициацию внутривенного самовведения кофеина (мыши линии DBA/2). D-CPPene вводили за 30 мин до сеанса самовведения. Дозы D-CPPene указаны справа от графиков (мг/кг). Данные представлены как средние ( $M \pm t$ ) величины R-критерия (А) и кумулятивной дозы кофеина (Б), полученного за 30 мин тестирования. \* $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с группой животных, получавших растворитель вместо D-CPPene

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с Н А Паткиной.

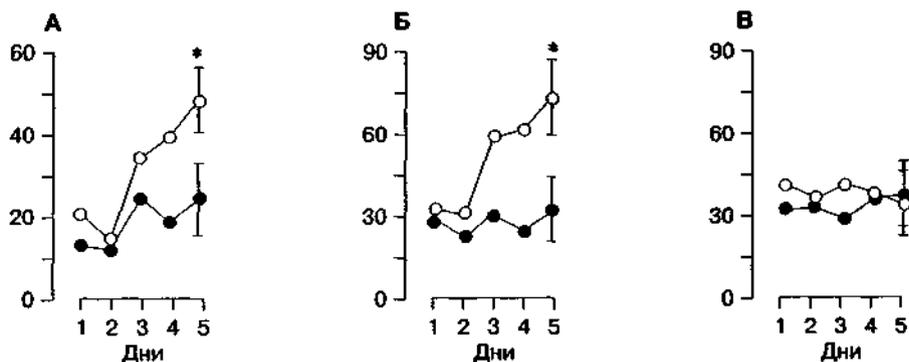


Рис. 5.5. Влияние p-CRPe на инициацию внутривенного самовведения кокаина (крысы линии Вистар). D-CRPe (1 мг/кг; темные кружки) или его растворитель (светлые кружки) вводили за 30 мин до сеанса самовведения. Данные представлены как средние ( $M \pm t$ ) количества инфузий кокаина (А), нажатий на подкрепляемую (Б) и контрольную неподкрепляемую (В) педали за 3 ч тестирования. \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с первым днем тестирования

ежедневно. Было обнаружено, что в таких условиях антагонисты NMDA-рецепторов также замедляли приобретение животными навыка самовведения.

К сожалению, выводы, которые можно было бы сделать на основании результатов наших исследований, пока что невозможно подкрепить данными, полученными в других лабораториях. Существует весьма ограниченное количество работ, в которых изучали влияние антагонистов NMDA-рецепторов на самовведение психоактивных веществ.

Тормозящее влияние антагонистов NMDA-рецепторов на выработку реакции самовведения наркотиков подтверждается данными, полученными несколькими группами исследователей (Schenk et al., 1993a; Shoaib et al., 1995; Pierce et al., 1997), оценивавших влияние дизоцилпина на выработку внутривенного самовведения кокаина. Однако следует указать, что при использовании обычных режимов подкрепления ("постоянное подкрепление", "фиксированное соотношение" и др.) самовведение кокаина снижается при введении перед тестированием самого кокаина или других дофаминопозитивных веществ. Это явление считается характерным для реакции самовведения (см. также Shelton, Balster, 1997), и поэтому эффекты дизоцилпина могут рассматриваться как свидетельство наличия у этого вещества кокаиноподобных свойств.

У животных, которые уже приобрели навык самовведения наркотика, результаты тестов с антагонистами NMDA-рецепторов более противоречивы. При использовании режима подкрепления "прогрессирующее соотношение" было обнаружено, что дизоцилпин в низких дозах способствует самовведению кокаина, а в высоких — угнетает (Ranaldi et al., 1996). Суть этой методики заключается в том, что соотношение подкрепляемых и неподкрепляемых оперантных реакций (нажатия на педаль) постепенно повышается. Эффективность подкрепляющих свойств наркотика определяется как максимальное соотношение подкрепляемых и неподкрепляемых нажатий на педаль, при котором животное продолжает оперантную деятельность.

Облегчающий эффект введения дизоцилпина в низких дозах мог быть связан с его способностью действовать на тот же нейроанатомический и нейрохимический субстрат, что и кокаин (т. е. на мезолимбическую дофаминергическую систему). Действительно, есть достаточные основания полагать, что психостимулирующие эффекты дизоцилпина и кокаина реализуются посредством сходных механизмов. Синергизм эффектов кокаина и дизоцилпина выявлен с помощью методик внутривенного самовведения (Ranaldi et al., 1996), электрической самостимуляции мозга (Ranaldi et al., 1997) и дискриминативного стимульного обучения (Kantak et al., 1998).

Для окончательного выяснения влияния блокады NMDA-рецепторов на уже сформировавшееся поведение самовведения кокаина необходимы эксперименты с применением антагонистов NMDA-рецепторов, отличающихся от фенциклидино-подобных канальных блокаторов. К такому выводу можно прийти и на основании результатов других экспериментальных исследований, в которых блокада NMDA-рецепторов отрицательно сказывалась на самовведении веществ с аддиктивным потенциалом. Например, низкоаффинный канальный блокатор декстрометорфан (Pulvirenti et al., 1997) и частичный агонист глицинового участка (+)-НА-966 (Shoib et al., 1995) угнетают внутривенное самовведение кокаина. Более того, ибобаин, вероятный механизм действия которого связывают с блокадой NMDA-рецепторов, также угнетает самовведение морфина (Glick et al., 1997) и этанола (Rezvani et al., 1995).

Антиаддиктивное действие антагонистов NMDA-рецепторов, скорее всего, связано с блокадой NMDA-рецепторов в мезолимбической системе. Наиболее вероятной мишенью действия этих веществ является прилежащее ядро (вентральные отделы полосатого тела). Так, оральное самовведение этанола ослабевало при введении в эту область мозга конкурентного антагониста NMDA-рецепторов AP5 (Rassnick et al., 1992b). Аналогичные данные получены в отношении внутривенного самовведения кокаина, но не героина (Pulvirenti et al., 1992).

### 5.2.2. Реакция электрической самостимуляции мозга

Реакция электрической самостимуляции мозга — одна из основных методик оценки аддиктивного потенциала наркотиков. Все известные наркотики существенно активируют оперантную деятельность животных, направленную на получение электрического раздражения зон "награды" в головном мозге (Schaefer, Michael, 1992; Wise, 1996; Vespalov et al., 1999в). Предполагают, что это явление связано с тем, что электрическая стимуляция и аддиктивные вещества действуют на один и тот же нейроанатомический субстрат. Ввиду того что практически все исследования в этой области выполнены на крысах с электродами, имплантированными в латеральный гипоталамус, вентральную тегментальную область или префронтальную кору, способность наркотиков активировать реакцию самостимуляции еще раз указывает на мезокортиколимбическую систему как на субстрат подкрепляющего действия наркотиков.

Антагонисты NMDA-рецепторов отрицательно влияют на реакцию самостимуляции, активированную морфином (в отношении других аддиктивных веществ данные отсутствуют). Однако этот эффект довольно трудно интерпретировать. Дело в том, что фармакологический анализ реакции самостимуляции осложняется необходимостью выбора параметра этой реакции, наиболее адекватно отражающего подкрепляющее действие электрической стимуляции. В большинстве работ в роли зависимой перемен-

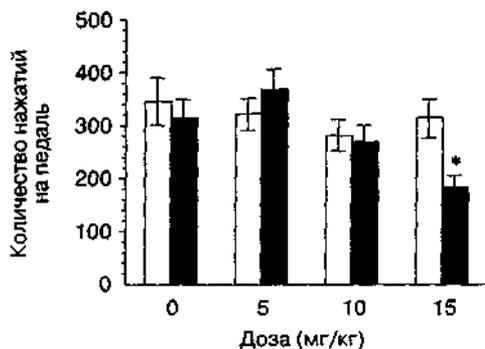


Рис. 5.6. Влияние (±)-СРР на реакцию электрической самостимуляции мозга (крысы линии Вистар). Электроды были вживлены в медиальный переднемозговой пучок. (±)-СРР вводили за 30 мин до сеанса самостимуляции. Данные представлены как средние ( $M \pm t$ ) количества нажатий на педаль за 6 мин тестирования. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с предварительным тестированием тех же животных (светлые столбики)

ной выступает частота оперантной реакции (количество нажатий на педаль). Этот параметр чувствителен к моторным нарушениям, вызываемым фармакологическими средствами, поддаваемыми анализу. Антагонисты NMDA-рецепторов в относительно высоких дозах нарушают поведение, поддерживаемое электрической стимуляцией зон "награды" (рис. 5.6). Этот эффект можно расценить как снижение первично-подкрепляющих свойств электрической стимуляции, но он может также быть проявлением неспецифических моторных влияний на оперантную деятельность.

Поэтому более правильным считают регистрацию пороговой интенсивности стимуляции, при которой еще сохраняется достоверная оперантная реакция. При таком подходе угнетающие эффекты антагонистов NMDA-рецепторов также выявляются (рис. 5.7), хотя их практически невозможно отделить от влияния на реакцию самостимуляции как таковую (т. е. без активации морфином).

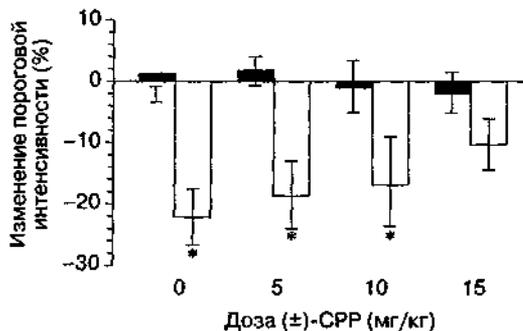


Рис. 5.7. Влияние (±)-СРР на активацию реакции электрической самостимуляции мозга, вызванную инъекцией морфина (крысы линии Вистар). Электроды были вживлены в вентральную тегментальную область. (±)-СРР и морфин (5 мг/кг) вводили за 30 мин до сеанса самостимуляции. Данные представлены как изменение ( $M \pm t$ ) пороговой интенсивности стимуляции по сравнению с предварительным тестированием. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группой животных, получавших инъекцию растворителя вместо морфина (темные столбики)

### 5.3. Вторично-подкрепляющие свойства наркотиков

В последние годы интерес к изучению вторично-подкрепляющих свойств наркотиков значительно возрос, что объясняется накоплением данных о механизмах рецидивирования наркоманий и выработкой альтернативных подходов к лечению аддиктивного поведения. Клинические исследования подтвердили экспериментальные наблюдения, уже давно указывавшие на ключевую роль стимулов, ассоциированных с введением наркотиков, в рецидивировании наркоманий.

Для эффективного снижения значимости стимулов, ассоциированных с наркотиками, параллельно применяют два подхода. Первый подход связан с использованием методов поведенческой и психотерапевтической коррекции реактивности пациентов в ответ на предъявление этих стимулов. Второй подход основан на изучении нейрхимических и нейрофармакологических механизмов этой реактивности и поиске фармакологических средств, способных избирательно взаимодействовать с процессами, запускаемыми стимулами, напоминающими о процедуре введения наркотика или о состоянии, развивающемся после его применения. Есть несколько экспериментальных методов, которые были уже многократно опробованы и которые с разных сторон, но довольно адекватно оценивают поведение, обусловленное введением аддиктивных веществ.

К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных данных о том, что поведенческие эффекты различных подкрепляющих стимулов опосредованы дофаминзависимыми процессами в прилежащем ядре перегородки (Taylor, Robbins, 1986; Robinson, Berridge, 1993). Действие условнорефлекторных раздражителей, ассоциированных с "награждающей" стимуляцией, также реализуется через активацию дофаминергической мезолимбической системы (Fontana et al., 1993; Kiyatkin, 1994; Mark et al., 1994). Так, локальное введение в прилежащее ядро *d*-амфетамина, агонистов D<sub>1</sub>- и B<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов увеличивает частоту нажатий на педаль, сопровождающихся условнорефлекторным световым сигналом, который ассоциирован с пищевым подкреплением (Taylor, Robbins, 1984; Cadoret al., 1991; Wolterink et al., 1993). Описываемые эффекты дофаминопозитивных веществ полностью блокируются антагонистами D<sub>1</sub>- и O<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов, а также истощением запасов дофамина в вентральных (но не дорсальных) отделах полосатого тела (Taylor, Robbins, 1986; Wolterink, 1993).

Однако дофаминегативные воздействия (например истощение запасов дофамина в пресинаптических терминалях в прилежащем ядре) сами по себе не оказывают влияния на эффекты условнорефлекторных сигналов в контрольных условиях, т. е. в отсутствие дофаминергической стимуляции (Taylor, Robbins, 1986). Напротив, была выявлена существенная роль возбуждающих глутаматергических проекций в прилежащем ядре из базолатеральных отделов миндалины и гиппокампа в проявлении эффектов условнорефлекторных раздражителей (Cador et al., 1989; Burns et al., 1993). Поэтому можно предполагать, что в контроле действия условнорефлекторных стимулов задействованы, кроме дофаминергической, другие медиаторные системы, среди которых, в первую очередь, выделяется глутаматергическая передача (см. выше).

#### 5.3.1. Реакция условнорефлекторного предпочтения места

На сегодняшний день эта методика, несомненно, наиболее популярна. Несмотря на довольно ограниченное количество информации, полученной в отношении антагонистов NMDA-рецепторов, имеются весомые свидетельства участия этой нейроме-

диаторной системы в формировании и проявлении предпочтения места, ассоциированного с введением различных наркотиков.

Использование методики условнорефлекторного предпочтения места предполагает, что повторное введение аддиктивного вещества (например морфина) приводит к появлению вторично-подкрепляющих свойств у обстановочных стимулов, ассоциированных с его действием. Детали эксперимента мало отличаются от таковых для методики условнорефлекторного избегания места (см. гл. 4.4.1.1). Период обусловливания длится обычно 4 дня, которых оказывается достаточно, чтобы во время заключительного тестирования животные (крысы или мыши) проводили больше времени в том отсеке челночной камеры, в котором получали инъекции морфина.

Введение антагонистов NMDA-рецепторов предотвращало или значительно ослабляло выработку и экспрессию предпочтения места, ассоциированного с морфином (рис. 5.8; Bespalov et al., 1994; Tzschentke, Schmidt, 1995, 1997; Popik, Danysz, 1997; Popik et al., 1998; Popik, Kolasiewicz, 1999), кокаином (рис. 5.9; Cervo, Samanin, 1995; Kim et al., 1996) и этанолом (Biala, Kotlinska, 1999). В этих экспериментах были использованы канальные блокаторы (Cervo, Samanin, 1995; Kim et al., 1996; Popik, Danysz, 1997; Popik et al., 1998; Tzschentke, Schmidt, 1997), конкурентные (Bespalov, 1996; Popik, Kolasiewicz, 1999) и глициновые (Biala, Kotlinska, 1999; Bespalov et al., 1994; Popik et al., 1998) антагонисты NMDA-рецепторов.

Для аддиктивных веществ, вводимых перорально (этанол), феномен предпочтения может быть обнаружен не только путем обусловливания с местом, в котором животное испытывало эффект вещества, но и путем активного выбора источника этого вещества. В типичном эксперименте животному позволяют выбрать между двумя поилками, одна из которых содержит раствор этанола. В этом случае антагонисты NMDA-рецепторов также предотвращают формирование предпочтения (Lamblin et al., 1993; Lin, Hubbard, 1995).

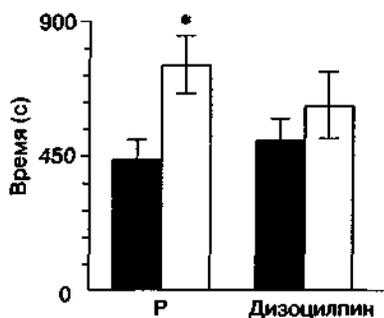


Рис. 5.8. Влияние дизоцилпина на выработку предпочтения места, обусловленного введением морфина (крысы линии Спрэг-Доули). Во время обусловливания морфин (5 мг/кг) вводили перед посадкой в один отсек челночной камеры, а перед посадкой в другой отсек вводили физиологический раствор. За 30 мин до каждого из сеансов обусловливания с морфином животные получали инъекцию дизоцилпина (0,1 мг/кг) или его растворителя (Р). Длительность теста — 900 с. Данные представлены как время ( $M \pm t$ ), проведенное в "морфиновом" отсеке. \*  $p < 0,05$  (тест Стьюдента), по сравнению с группой животных, получавших во время обусловливания растворитель вместо морфина (темные столбики)

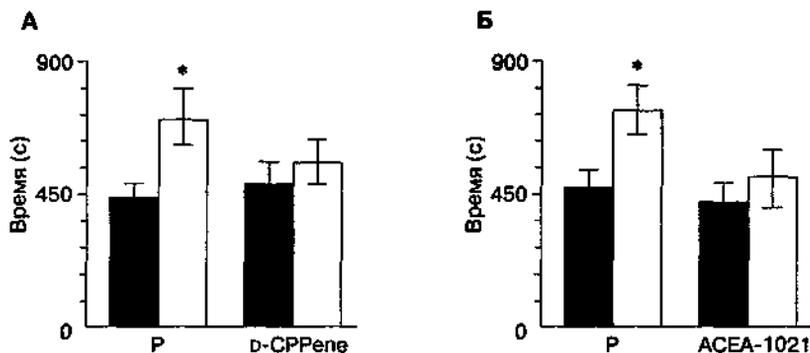


Рис. 5.9. Влияние D-CPPEne и ACEA-1021 на выработку предпочтения места, обусловленного введением кокаина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания кокаин (10 мг/кг) вводили перед посадкой в один отсек челночной камеры, а перед посадкой в другой отсек вводили физиологический раствор. За 30 мин до каждого из сеансов обусловливания с морфином животные получали инъекцию D-CPPEne (3 мг/кг), ACEA-1021 (10 мг/кг) или их растворителей (P). Длительность теста — 900 с. Данные представлены как время ( $M \pm t$ ), проведенное в "кокаиновом" отсеке. \*  $p < 0,05$  (тест Стьюдента), по сравнению с группой животных, получавших во время обусловливания растворитель вместо кокаина (темные столбики)

В другой модификации этого эксперимента антагонисты NMDA-рецепторов вводили не во время обусловливания, а однократно перед заключительным тестированием. В этом случае экспрессия предпочтения места, обусловленного с морфином, также достоверно снижалась (рис. 5.10). Аналогичное снижение экспрессии условнорефлекторного предпочтения места обнаружено и в том случае, если во время обусловливания вместо морфина вводили амфетамин (рис. 5.11; Bepalov, 1996).

Противоположные результаты (отсутствие эффекта) были получены при исследовании влияния дизоцилпина на проявление предпочтения места, ассоциированно-

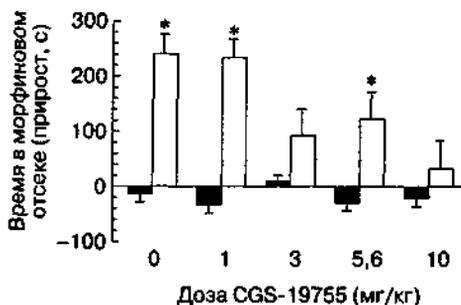


Рис. 5.10. Влияние CGS-19755 на экспрессию предпочтения места, обусловленного введением морфина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания морфин (5 мг/кг) вводили перед посадкой в один отсек челночной камеры, а перед посадкой в другой отсек вводили физиологический раствор. За 30 мин до заключительного тестирования животные получали инъекцию CGS-19755. Длительность теста — 900 с. Данные представлены как изменение времени ( $M \pm t$ ), проведенного в "морфиновом" отсеке, по сравнению с предварительным тестированием. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группой животных, получавших во время обусловливания растворитель вместо морфина (темные столбики)

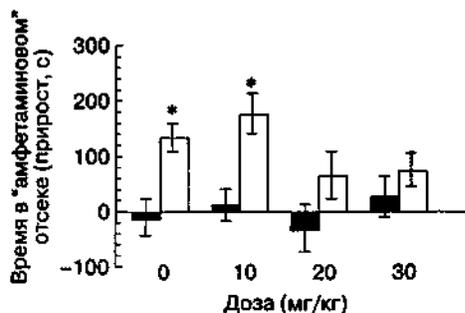


Рис. 5.11. Влияние ( $\pm$ )-СРР на экспрессию предпочтения места, обусловленного введением амфетамина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания амфетамин (1,5 мг/кг) вводили перед посадкой в один отсек челночной камеры, а перед посадкой в другой отсек вводили физиологический раствор. За 30 мин до заключительного тестирования животные получали инъекцию ( $\pm$ )-СРР. Длительность теста — 900 с. Данные представлены как изменение времени ( $M \pm t$ ), проведенного в "амфетаминовом" отсеке, по сравнению с предварительным тестированием. \*  $p < 0,05$  (тест Ньюмена-Кельса), по сравнению с группой животных, получавших во время обусловливания растворитель вместо морфина (темные столбики)

го с введением кокаина. Причин для таких различий достаточно, и среди них выделяется уже упоминавшееся выше некоторое сходство дизоцилпина и кокаина. Дизоцилпин по-прежнему остается одним из основных инструментов исследования NMDA-рецепторной функции, хотя приводимые данные четко указывают на необходимость изучения антагонистов NMDA-рецепторов с другими механизмами рецепторного взаимодействия. В свете сказанного показательными являются результаты тестирования глицинового антагониста АСЕА-1021 в той же экспериментальной ситуации, в которой введение дизоцилпина оказалось безрезультатным (рис. 5.12).

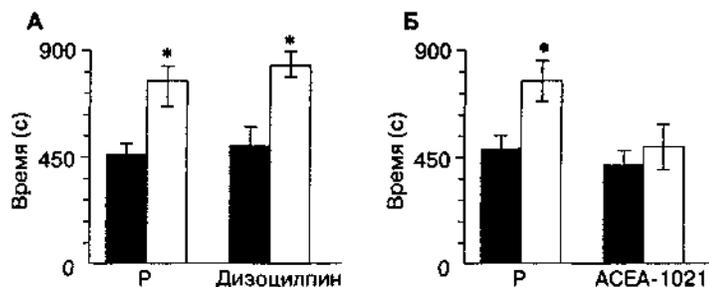
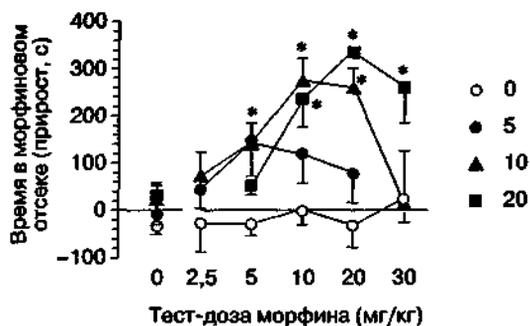


Рис. 5.12. Влияние дизоцилпина и АСЕА-1021 на экспрессию предпочтения места, обусловленного введением кокаина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания кокаин (10 мг/кг) вводили перед посадкой в один отсек челночной камеры, а перед посадкой в другой отсек вводили физиологический раствор. За 30 мин до заключительного тестирования животные получали инъекцию дизоцилпина (0,1 мг/кг), АСЕА-1021 (17,8 мг/кг) или их растворителей (Р). Длительность теста — 900 с. Данные представлены как время ( $M \pm t$ ), проведенное в "кокаиновом" отсеке. \*  $p < 0,05$  (тест Стьюдента), по сравнению с группой животных, получавших во время обусловливания растворитель вместо кокаина (темные столбики)



**Рис. 5.13.** Влияние морфина на экспрессию предпочтения места, обусловленного введением морфина (мыши линии CF-1). Во время обусловливания морфин (дозы, мг/кг, указаны справа от графика) вводили перед посадкой в один отсек челночной камеры, а перед посадкой в другой отсек вводили физиологический раствор. За 30 мин до заключительного тестирования животные получали инъекцию одной из тест-доз морфина. Длительность теста — 900 с. Данные представлены как изменение времени ( $M \pm T$ ), проведенного в "морфиновом" отсеке, по сравнению с предварительным тестированием. \*  $p < 0,05$  (тест Даннетта), по сравнению с группой животных, получавших перед тестированием инъекцию растворителя вместо морфина

В отличие от дизоцилпина ACEA-1021 достоверно подавлял проявление предпочтения места, ассоциированного с введением кокаина.

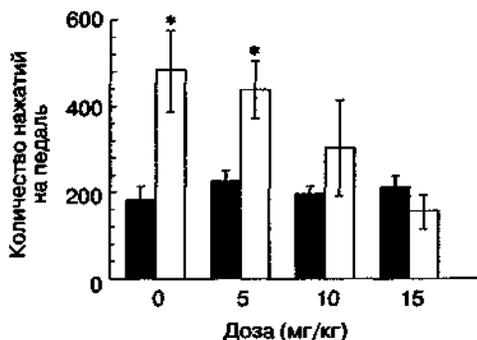
Для методики предпочтения места сходство субъективных эффектов кокаина и дизоцилпина может иметь решающее влияние. Например, было доказано, что введение перед тестированием того же вещества, которое применялось во время обусловливания, способно усиливать экспрессию предпочтения места (Bozarth, 1987; Bernal et al., 1996).

Как видно из рис. 5.13, введение морфина перед заключительным тестированием способствует проявлению предпочтения места, ассоциированного с повторными введениями морфина<sup>1</sup> (Bernal et al., 1996). Более того, предпочтение места не было выявлено без этой "запускающей" инъекции морфина, что многие исследователи стали бы интерпретировать как отсутствие чувствительности этой линии животных к вторично-подкрепляющим свойствам морфина (Semenova et al., 1995).

### 5.3.2. Реакция электрической самостимуляции мозга

Стимулы и условия, способствующие выработке и поддержанию поведения, направленного на поиск и потребление наркотиков, оказывают стимулирующее действие на реакцию электрической самостимуляции. Среди этих факторов не только стрессорные воздействия, условия содержания животных, генетические факторы, но и стимулы, ассоциированные с введением аддиктивных веществ (Беспалов, Звартау, 1992). Предъявление животным обстановочных стимулов, ассоциированных с действием морфина, активирует реакцию электрической самостимуляции (рис. 5.14). Этот эффект предотвращался, если перед тестированием животным вводили конкурентный антагонист NMDA-рецепторов ( $\pm$ )-CPP.

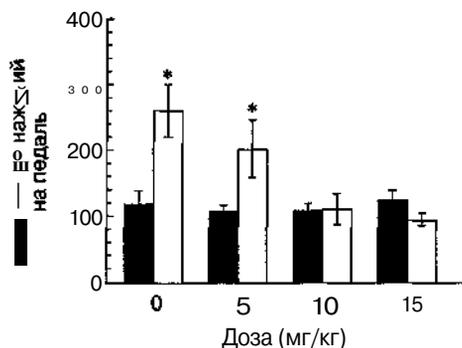
<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с Р. Л. Балстером, С. Бауэном, П. М. Бирдели, М. Токарж.



**Рис. 5.14.** Влияние ( $\pm$ )-СРР на активацию реакции самостимуляции, вызванную предъявлением стимулов, ассоциированных с введением и действием морфина (крысы линии Вистар). Электроды были вживлены в вентральную тегментальную область. Животные были обучены нажимать на педаль для получения электрической стимуляции попеременно в двух стандартных камерах Скиннера, отличавшихся по обстановочным стимулам (размеры камеры, освещение). Во время обусловливания морфин (5 мг/кг) вводили перед тренировкой в одной камере, а перед посадкой в другую камеру вводили физиологический раствор. За 30 мин до заключительного тестирования животные получали инъекцию ( $\pm$ )-СРР, и их помещали в одну из двух оперантных камер. Длительность теста — 6 мин. \* $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группой животных, получавших инъекцию растворителя вместо морфина во время обусловливания (темные столбики)

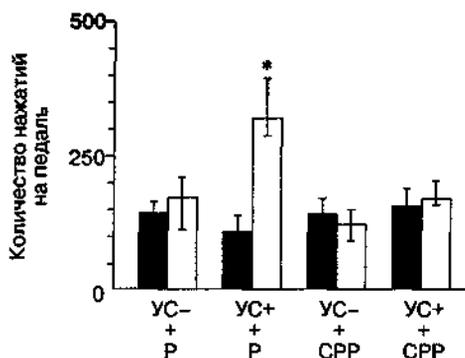
Как уже отмечалось, реакция самостимуляции мозга основана на электрическом раздражении тех же областей мозга, которые активируются под действием аддитивных веществ. Поэтому эффекты стимулов, ассоциированных с действием наркотиков, должны совпадать или, по крайней мере, отчасти быть схожими с эффектами стимулов, ассоциированных с "награждающей" электрической стимуляцией. Это предположение легко может быть подвергнуто анализу (Bespalov, Zvartau, 1996). Так же как и для обусловливания с морфином, схема эксперимента включает попеременные тренировки животных в двух отличающихся по стимульным свойствам оперантных ситуациях. В одной ситуации нажатия на педаль сопровождаются короткими световыми сигналами и надпороговой электрической стимуляцией, поддерживающей частоту оперантной реакции на уровне 50-60 нажатий в 1 мин (УС+). В другой ситуации нажатия на педаль не сопровождаются световыми сигналами, а интенсивность электрической стимуляции обеспечивает частоту оперантной реакции на уровне не более 15-20 в мин (УС-). При тестировании ситуация меняется и при каждом нажатии на педаль животным предъявляют световые стимулы, ассоциированные с надпороговой стимуляцией, хотя интенсивность стимуляции находится на подпороговом уровне. В таких условиях частота оперантной реакции значительно превышает уровень, наблюдавшийся во время обусловливания в ситуации УС- (рис. 5.15). Введение антагониста NMDA-рецепторов ( $\pm$ )-СРР препятствует активизирующему влиянию стимулов, ассоциированных с "награждающей" стимуляцией (Bespalov, Zvartau, 1997).

В этих экспериментах, так же как и в большинстве других работ с использованием методики электрической самостимуляции, раздражающие электроды были имплан-



**Рис. 5.15.** Влияние ( $\pm$ )-СРР на активацию реакции самостимуляции, вызванную предъявлением стимулов, ассоциированных с "награждающей" электрической стимуляцией (крысы линии Вистар). Электроды были вживлены в вентральную тегментальную область. За 30 мин до тестирования животные получали инъекцию ( $\pm$ )-СРР. При тестировании интенсивность стимуляции соответствовала подпороговому уровню. Длительность теста — 6 мин. \* $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с предварительным тестированием (темные столбики)

тированы в структуры (вентральная тегментальная область, медиальный передне-мозговой пучок), раздражение которых в конечном итоге приводит к повышению активности вентральных отделов полосатого тела. Введение антагонистов NMDA-рецепторов в этот отдел мозга вызывает эффекты, повторяющие эффекты системного введения (рис. 5.16; Беспалов, Звартау, 1996а). Следовательно, разумным кажется предположение, что одной из мишеней "антиаддиктивного" действия антагонистов NMDA-рецепторов является вентральный стриатум.



**Рис. 5.16.** Влияние ( $\pm$ )-СРР на активацию реакции самостимуляции, вызванную предъявлением стимулов, ассоциированных с "награждающей" электрической стимуляцией (крысы линии Вистар). Электроды были вживлены в вентральную тегментальную область. За 1 мин до тестирования животным вводили в прилежащее ядро ( $\pm$ )-СРР (2,5 мкг с обеих сторон) или его растворитель (Р). При тестировании интенсивность стимуляции соответствовала подпороговому уровню, а стимулы, ранее сочетавшиеся с надпороговой стимуляцией, либо отсутствовали (УС-), либо присутствовали (УС+). Длительность теста — 6 мин. \* $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с предварительным тестированием (темные столбики)

### 5.3.3. Условнорефлекторное восстановление угашенной реакции внутривенного самовведения

Реакция внутривенного самовведения не только позволяет наиболее адекватно оценивать первично-подкрепляющие свойства наркотиков, но может быть использована для моделирования рецидивов наркоманий, а точнее, рецидивов поведения, направленного на поиск и потребление наркотиков. В этом случае используется разновидность методики, называемая "восстановлением" реакции самовведения (Gerber, Stretch, 1975; de Wit, Stewart, 1981; Wise et al., 1990; Stewart, Wise, 1992; Erb et al., 1996; Neisewander et al., 1996; McFarland, Ettenberg, 1997). Суть методики заключается в том, что сначала животных (чаще всего крыс) обучают определенному оперантному действию (например нажатию на педаль), каждое из которых приводит к внутривенной инфузии наркотика (например кокаина в дозе 0,32 мг/кг). Во время каждого теста в стандартной камере Скиннера присутствуют две педали, нажатие на одну из которых подкрепляется введением кокаина, а вторая служит для контроля оперантной активности и специфичности самовведения.

После выработки устойчивой реакции самовведения (5 дней) раствор кокаина в инфузионной системе заменяют на изотонический солевой раствор, и выработанная реакция подвергается угашению в течение 5 дней. В последующем предъявление экстероцептивных стимулов, ассоциированных с введением кокаина, введение небольшой дозы кокаина ("прайминг"), а также стрессирующие воздействия "восстанавливают" ранее угашенную активность (явление "восстановления").

На рис. 5.17 представлены данные, показывающие, что предъявление стимулов, ассоциированных с кокаином, избирательно облегчает выбор педали, нажатие на кото-

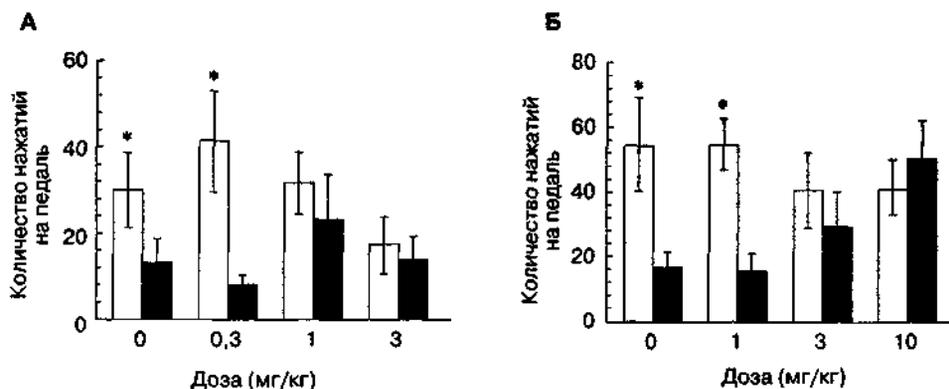


Рис. 5.17. Влияние D-CPPене (А) и мемантина (Б) на "восстановление" ранее угашенной реакции внутривенного самовведения кокаина (крысы линии Вистар). Для "восстановления" реакции самовведения животным предъявляли обстановочные стимулы, ранее сопровождавшие внутривенные инфузии кокаина. Во время тестирования регистрировали количество нажатий на педаль, ранее ассоциированную с инфузией кокаина (светлые столбики), и на контрольную педаль (темные столбики). За 30 мин до тестирования животным вводили D-CPPене (1-10 мг/кг), мемантин (0,3-3 мг/кг) или физиологический раствор. Длительность теста — 180 мин. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с количеством нажатий на контрольную педаль

рую ранее приводило к инфузии кокаина (Bespalov et al., 1998в). Различия между количеством нажатий на "кокаиновую" и "контрольную" педали свидетельствуют о "восстановлении" поведения, направленного на поиск кокаина. Введение антагонистов NMDA-рецепторов перед тестированием устраняет эти различия. Однако этот эффект не всегда происходит от специфического взаимодействия с механизмами условнорефлекторного "восстановления". Для мемантина (но не для D-CPPene) этот эффект сочетается с общим активирующим действием, т. е. увеличением частоты нажатий на обе педали. Очевидно, что психостимулирующие свойства канальных блокаторов (в особенности фенциклидиноподобных блокаторов) затрудняют анализ поведения животных во время "восстановления" ранее угашенной реакции внутривенного самовведения. Более того, доказана способность дизоцилпина "восстанавливать" реакцию самовведения кокаина без каких-либо дополнительных экстероцептивных или интероцептивных стимуляций (De Vries et al., 1998), что скорее всего отражает отмеченную выше общность стимульных свойств кокаина и дизоцилпина.

#### 5.3.4. Условнорефлекторная локомоторная активность

В отличие от экспериментальных методик, описанных выше, повышение спонтанной активности, обусловленное введением психоактивных веществ, не может служить для изучения вторично-подкрепляющих свойств наркотиков. Однако принцип анализа эффектов стимулов, ассоциированных с введением наркотиков, основывается на предположении, что эти эффекты должны быть идентичными или, по крайней мере, не должны качественно отличаться от безусловных эффектов исследуемых веществ. Активация локомоторной активности является характерным признаком действия большинства аддиктивных веществ, включая не только классические психостимулянты (кокаин, амфетамины), но и опиатные агонисты, этанол, никотин, кофеин в определенном диапазоне доз. Более того, мезолимбическая система занимает центральное место в механизмах этих стимулирующих эффектов (Di Chiara, 1995). Поэтому обуславливание спонтанной локомоторной активности позволяет адекватно оценивать психостимулирующие свойства аддиктивных веществ и рассматривается как важное дополнение к исследованию вторично-подкрепляющих свойств наркотиков.

Анализ участия NMDA-рецепторов в механизмах формирования и экспрессии условнорефлекторной локомоторной активности подтверждает общность механизмов для различных видов поведения, обусловленных введением наркотиков. Для выработки условнорефлекторной локомоторной активности в течение нескольких дней животным попеременно вводят исследуемое психоактивное вещество (кокаин, морфин) и его растворитель. После этих инъекций животных либо возвращают в "домашнюю" клетку (например после инъекций растворителя), либо помещают на некоторое время (1 ч) в экспериментальную камеру для автоматической регистрации локомоторной активности (например после инъекций кокаина). В каждой серии экспериментов для одной половины животных регистрационная камера ассоциирована с введениями кокаина, а для другой половины — с инъекциями растворителя. Во время тестирования обстановка, ассоциированная с действием кокаина, способствует проявлению большей активности. Как и для других методик, эффекты антагонистов NMDA-рецепторов оценивают либо при сочетанном введении их с наркотиком во время обуславливания, либо при однократном введении перед заключительным

тестированием. На рис. 5.18 показано влияние D-CPPEne на выработку условнорефлекторной активности, обусловленной введением кокаина.

Угнетающее действие антагонистов NMDA-рецепторов на экспрессию условнорефлекторной активности, обусловленной кокаином, не менее очевидно (рис. 5.19—5.21<sup>1</sup>), хотя собственные локомоторные эффекты антагонистов могут значительно осложнять анализ результатов этих экспериментов. Глициновый антагонист ACEA-1021 в исследованном диапазоне доз не изменял спонтанную локомоторную активность, и его влияние на условнорефлекторную активность можно считать довольно избирательным (рис. 5.19).

Конкурентный антагонист D-CPPEne и канальный блокатор мемантин даже в малых дозах подавляли условнорефлекторное растормаживание вертикальной активности (подъемы на задние лапы; рис. 5.20Б и 5.21 Б). Однако в отношении горизонтальной активности такое заключение сделать не удастся, так как эти вещества в высоких дозах сами по себе усиливали локомоторную активность (рис. 5.20А и 5.21 А; темные столбики), что могло быть причиной отсутствия различий между активностью животных, подвергшихся "истинному" и "ложному" обусловливанию.

Сравнивая вторично-подкрепляющие эффекты наркотиков и условнорефлекторную локомоторную активность, обусловленную их введением, необходимо отметить, что в последнем случае вентральные отделы полосатого тела также могут быть мишенью действия антагонистов NMDA-рецепторов. Введение конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в эту область мозга снижает локомоторную активность, обусловленную введением морфина и амфетамина (рис. 5.22; Bespalov, Zvartau, 1996a).

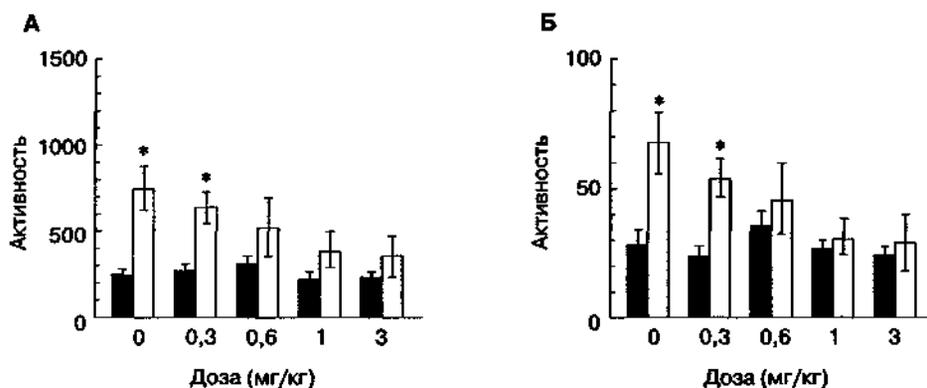


Рис. 5.18. Влияние D-CPPEne на выработку условнорефлекторной локомоторной активности, обусловленной введением кокаина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания инъекции кокаина (30 мг/кг; светлые столбики) и его растворителя (заполненные столбики) сочетали с посадками в камеры регистрации активности. За 30 мин до обусловливания животным вводили D-CPPEne (0,3-3 мг/кг) или его растворитель. Длительность теста — 60 мин. А. Горизонтальная активность. Б. Вертикальная активность. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, подвергшихся ложному обусловливанию (инъекции кокаина перед возвращением в домашние клетки; темные столбики)

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с О. А. Дравониной.

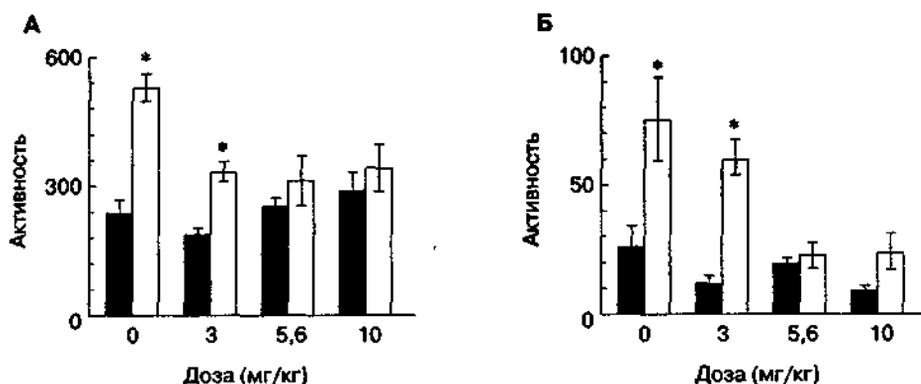


Рис. 5.19. Влияние ACEA-1021 на активацию локомоторной активности, обусловленную введением кокаина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания инъекции кокаина (30 мг/кг; светлые столбики) и его растворителя (темные столбики) сочетали с посадками в камеры регистрации активности. За 30 мин до тестирования животным вводили ACEA-1021 (3-10 мг/кг) или его растворитель. Длительность теста — 60 мин. А. Горизонтальная активность. Б. Вертикальная активность. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, подвергшихся ложному обусловливаю (инъекции кокаина перед возвращением в домашние клетки; темные столбики)

По сравнению с экспрессией выработка условнорефлекторной моторной активности более чувствительна к блокаде NMDA-рецепторов. Внутривентрикулярное введение конкурентного антагониста (+)-CPP блокирует развитие условнорефлекторной локомоторной активности в дозах, которые не влияют на экспрессию этого

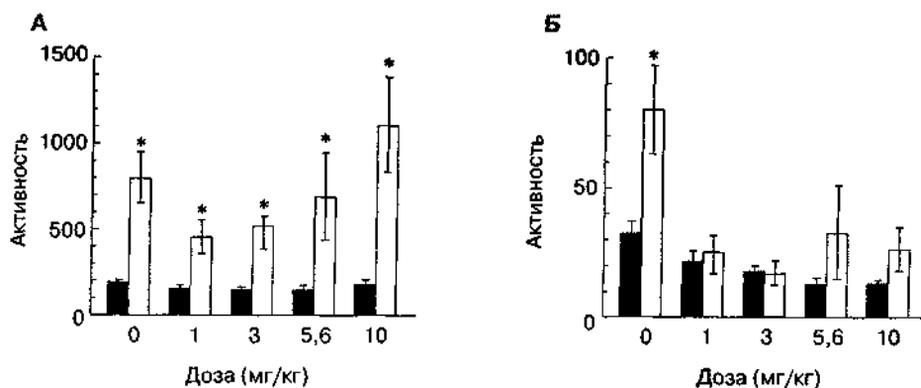


Рис. 5.20. Влияние D-CPPene на активацию локомоторной активности, обусловленную введением кокаина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания инъекции кокаина (30 МГ/КГ; светлые столбики) и его растворителя (темные столбики) сочетали с посадками в камеры регистрации активности. За 30 мин до тестирования животным вводили D-CPPene (1-10 мг/кг) или его растворитель. Длительность теста — 60 мин. А. Горизонтальная активность. Б. Вертикальная активность. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, подвергшихся ложному обусловливаю (инъекции кокаина перед возвращением в домашние клетки; темные столбики)

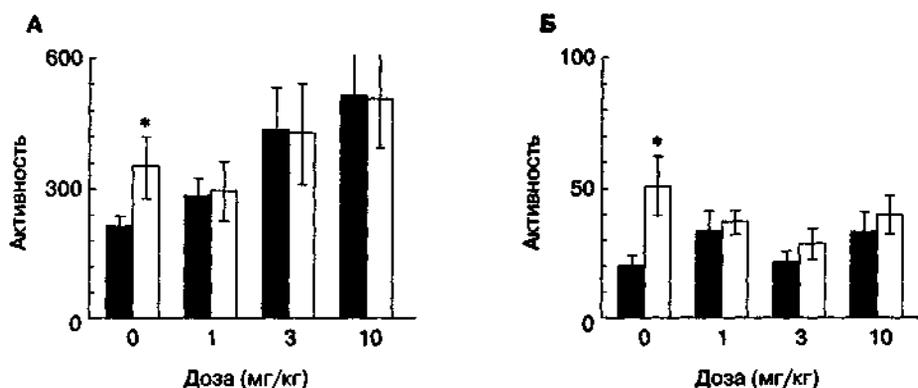


Рис. 5.21. Влияние мемантина на активацию локомоторной активности, обусловленную введением кокаина (крысы линии Вистар). Во время обусловливания инъекции кокаина (30 мг/кг; светлые столбики) и его растворителя (темные столбики) сочетали с посадками в камеры регистрации активности. За 30 мин до тестирования животным вводили мемантин (1-10 мг/кг) или его растворитель. Длительность теста — 60 мин. А. Горизонтальная активность. Б. Вертикальная активность. \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, подвергшихся ложному обусловливаю (инъекции кокаина перед возвращением в домашние клетки; темные столбики)

явления (Druhan, Wilent, 1998). Следует отметить, что такой же вывод может быть сделан и для условнорефлекторного предпочтения места, а также для ряда других эффектов, сопровождающих повторное введение психоактивных веществ (см., например, гл. 3.1.3.4).

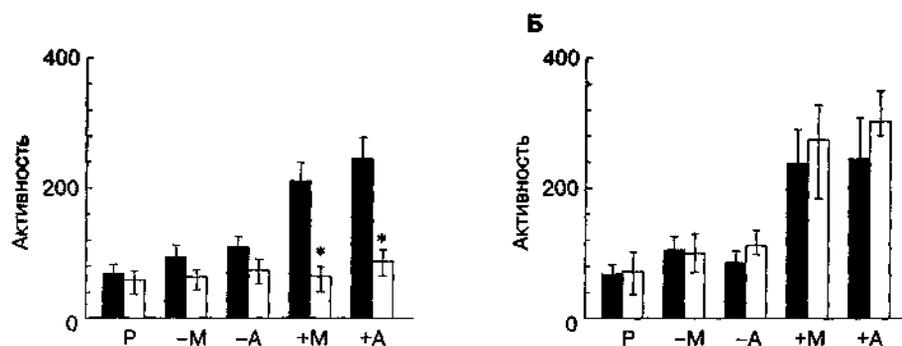


Рис. 5.22. Влияние (+/-)-СРР на активацию локомоторной активности, обусловленную введением морфина или амфетамина (крысы линии Вистар) Во время обусловливания инъекции морфина (3 мг/кг), амфетамина (1,5 мг/кг) сочетали с посадками либо в камеры регистрации активности (irungibi +М и +А), либо в "домашние" клетки (группы -М и -А) Контрольные группы животных (Р) получали инъекции физиологического раствора вместо морфина и амфетамина За 1 мин до тестирования животным вводили (+/-)-СРР (1 мкг с обеих сторон) или его растворитель в прилежащее ядро (А) или дорсальные отделы полосатого тела (Б) Длительность теста — 15 мин \*  $p < 0,05$  (тест Тьюки), по сравнению с группами животных, получавших растворитель вместо (+/-)-СРР (темные столбики)

В этом разделе сознательно не приводятся примеры действия канального блокатора дизоцилпина, который был использован в большинстве исследований (Cervo, Samanin, 1996). Во-первых, выше уже рассматривались примеры, свидетельствующие о нежелательности применения дизоцилпина при исследовании механизмов острых и долгосрочных эффектов кокаина. Во-вторых, дизоцилпин оказывает мощное стимулирующее действие на локомоторную активность, которое еще в большей степени, чем для мемантина и D-CPPene, способно затенить влияние дизоцилпина на экспрессию условнорефлекторной локомоторной активности.

#### 5.4. Сенситизация (обратная толерантность)

Сенситизация к эффектам фармакологических средств представляет собой процесс, обратный толерантности: усиление эффектов веществ при их повторном введении. Неудивительно, что толерантность и сенситизация имеют много общих черт, среди которых следует отметить наличие ассоциативного (условнорефлекторного) компонента и угнетающее действие антагонистов NMDA-рецепторов.

Феномен поведенческой сенситизации в основном изучался на грызунах и рассматривался как модель развития психозов, так как сенситизация к психомоторным стимулянтам (кокаин, амфетамины) сохраняется в течение длительного периода после прекращения введения этих веществ. Известно также, что поведенческая сенситизация развивается и у людей, при этом во множестве работ внимание акцентируется на возможности использования поведенческой сенситизации как модели усиления влечения к наркотику, приводящего к рецидивам наркоманий (Robinson, Berridge, 1993).

Первоначально основная роль в развитии сенситизации отводилась дофаминергической системе (Robinson, Berridge, 1993; Di Chiara, 1995; Emmett-Oglesby, 1995). В последнее время становится все более очевидным, что развитие сенситизации невозможно без изменений в глутаматергической передаче. Дофаминергическая система тесно связана с глутаматергической, так как глутаматные рецепторы принимают участие в регуляции активности дофаминергических нейронов, а дофамин- и глутаматергические проекции часто иннервируют один и тот же нейроанатомический субстрат (см. гл. 6.2).

Способность антагонистов NMDA-рецепторов препятствовать формированию сенситизации была обнаружена Карлером (Karler) с коллегами в 1989 г. Как и во всех первых работах по толерантности, в этой работе в качестве вещества, модулирующего функционирование NMDA-рецепторного комплекса, использовали дизоцилпин. Замедление развития сенситизации при сочетанном введении с антагонистами NMDA-рецепторов было продемонстрировано также для конкурентных и глициновых антагонистов (табл. 5.1). Для индукции сенситизации использовали кроме кокаина и «-/амфетамина ряд других веществ, таких как метамфетамин и морфин. Антагонисты NMDA-рецепторов блокировали развитие сенситизации (включая ассоциативную сенситизацию; Stewart, Druhan, 1993) и перекрестной сенситизации ко всем веществам, которые подвергались исследованию.

Ввиду того что наиболее широко исследовали сенситизацию к локомоторной стимуляции, вызываемой фармакологическими средствами, в табл. 5.1 указаны только исключения из этой общей тенденции. В целом, формирование сенситизации и пере-

**Таблица 5.1.** Влияние антагонистов NMDA-рецепторов на развитие сенситизации к эффектам психоактивных веществ

Антагонисты NMDA-рецепторов		Эффект <sup>1</sup>	Вещество	Ссылка
Канальные блокаторы	Дизоциллин (МК-801)	+	Морфин	Wolf, Jeziorski, 1993; Jeziorskietal., 1994; Livezeyetal., 1995 <sup>2</sup>
		+	Диазепам	File, Fernandes, 1994
		+	Апоморфин	Gancher, Mayer, 1995; Kim, Jang, 1997
		+	Амфетамин	Karleretal., 1989, 1990; Wolf, Khansa, 1991; Wolf, Jeziorski, 1993; Wolf etal., 1994 <sup>5</sup> ; De Montisetal., 1995; Wolfetal., 1995; Gnegyetal., 1996 <sup>6</sup> ; Duke etal., 1997
		+	Метамфетамин	Ohmori etal., 1994
		+	L-ДОФА	Pinheiro-Carrera et al., 1994
		+	Никотин	Shoaib, Stolerman, 1992; Shoaib etal., 1994
		+	Кокаин	Karleretal., 1989; Pudiak, Bozarth, 1993; Schenketal., 1993 <sup>6</sup> ; Wolf, Jeziorski, 1993; Haraczetal., 1995; Shimosatoetal., 1995 <sup>3</sup>
Конкурентные антагонисты	CGS 19755	+	Морфин	Jeziorskietal., 1994
		+	Амфетамин	Wolfetal., 1995
		+	Кокаин	Wolf, 1998
	o-CPPe	+	Метамфетамин	Ohmori etal., 1994
		+	Никотин	Shoaib etal., 1994 <sup>4</sup>
CPP	+/-	Кокаин	Haraczetal., 1995	
	+	Амфетамин	Karleretal., 1991, 1997	
Глициновые антагонисты	(+) -HA-966	+	Кокаин	Morrowetal., 1995; Khan, Shoaib, 1996
		+	Никотин	Shoaib etal., 1995

<sup>1</sup> Замедление развития сенситизации.<sup>2</sup> Стереотипные движения рта у крыс.<sup>3</sup> Проконвульсантное действие.<sup>4</sup> Стимуляция высвобождения дофамина в мезолимбической системе.<sup>5</sup> Гиперчувствительность постсинаптических дофаминовых 0,-рецепторов в мезолимбической системе<sup>6</sup> Стимуляция экспрессии кальмодулина в полосатом теле.<sup>7</sup> Ускорение выработки внутривенного самовведения кокаина у крыс, ранее получавших повторные инъекции амфетамина

крестной сенситизации продемонстрировано для ряда поведенческих методик, включающих помимо локомоторной активности реакции электрической самостимуляции (Bespalov, Zvartau, 1995a) и внутривенного самовведения (Scheik et al., 19936).

Изменения в мезокортиколимбической системе коррелируют с поведенческими проявлениями сенситизации, и антагонисты NMDA-рецепторов предотвращают развитие этих изменений (Shoab et al., 1994; Wolf et al., 1994; Gnegy et al., 1996). В то же время повторные введения различных веществ, вызывающих поведенческую сенситизацию, повышают экспрессию субъединицы NR1 (Fitzgerald et al., 1996). В проекциях, получаемых мезокортиколимбической системой, в основном в качестве нейромедиатора используется глутамат. Поэтому эффекты разрушений этих проекций или структур мозга, дающих эти проекции, аналогичны эффектам антагонистов глутаматных рецепторов (Wolf et al., 1995; Karler et al., 1997). Следует отметить, что не-NMDA-подтипы глутаматных рецепторов также задействованы в формировании сенситизации, что особенно очевидно в экспериментах по экспрессии уже выработанной сенситизации, где активностью (подавление экспрессии) обладают антагонисты AMPA- (Wolf, 1998), но не NMDA-рецепторов (Karler et al., 1990, 1991; Jeziorski et al., 1994; Wolf et al., 1995; Wolf, 1998). Более того, повышение экспрессии AMPA-рецепторов в вентральной тегментальной области (путем векторного переноса генетического материала) вызывает сенситизацию к стимулирующим эффектам морфина (Carlezon et al., 1997; см. также Zhang et al., 1997), что прямо указывает на роль не-NMDA-подтипов глутаматных рецепторов в экспрессии сенситизации. Такой вывод не является удивительным, так как в целом складывается довольно четкая картина, указывающая на преимущественную роль NMDA-рецепторов в формировании различных адаптивных изменений (толерантность, хронический болевой синдром), но не в их экспрессии.

Способность антагонистов NMDA-рецепторов замедлять развитие сенситизации может вызвать некоторое удивление, поскольку некоторые антагонисты NMDA-рецепторов (дизоцилпин) сами вызывают поведенческую сенситизацию. Однако развитие сенситизации к дизоцилпину, очевидно, происходит по механизмам, отличным от таковых для других классов фармакологических средств, так как перекрестная сенситизация между последними и дизоцилпином отмечается далеко не всегда (Wolf, Khansa, 1991; Duke et al., 1997; Tzschentke, Schmidt, 1997).

## 5.5. Теоретическое обоснование влияния антагонистов NMDA-рецепторов на подкрепляющие свойства наркотиков

Самое простое объяснение антиаддиктивных эффектов антагонистов NMDA-рецепторов заключается в предположении, что эти вещества ослабляют эффекты наркотиков путем специфического (включая аллостерические механизмы) взаимодействия с рецепторами, опосредующими эффекты наркотиков. Однако такое предположение можно с уверенностью отбросить, для чего достаточно даже поверхностного анализа имеющихся данных. Приведем лишь примеры, касающиеся исследований эффектов морфина и кокаина, т. е. веществ, которые наиболее обстоятельно обсуждались выше. Потенцирование или простая аддитивность отмечены для эффектов морфина и антагонистов NMDA-рецепторов на болевое реагирование (см. гл. 2.6.3), летальных эффектов и каталепсии (Trujillo, Aid, 19916), а также для изменений спектров

ЭЭГ (Haberny, Young, 1995). Отрицательное взаимодействие обнаружено для судорожных эффектов морфина (Lutfy et al., 1994), не говоря уже о подкрепляющих свойствах этого вещества (см. выше).

Сочетанное введение антагонистов NMDA-рецепторов и кокаина приводит к ослаблению многих эффектов кокаина, включая проконвульсивное действие (Witkin, Tortella, 1991; Witkin, Acri, 1995; Barat, Abdel-Rahman, 1997), сердечно-сосудистые и гормональные эффекты (Hageman, Simor 1993; Damianopoulos, Carey, 1995). Однако опять же существует целый ряд других эффектов кокаина или иных экспериментальных ситуаций, когда наблюдается либо обратный эффект (например синергизм между кокаином и дизоцилином), либо отсутствие какого-либо взаимодействия. Например, субъективные эффекты кокаина не нарушаются при совместном введении с антагонистами NMDA-рецепторов (Witkin, Acri, 1995; Katak et al., 1998).

Результаты экспериментов по изучению дискриминативных стимульных свойств представляют особый интерес, так как прекрасно иллюстрируют специфичность поведенческого анализа аддиктивного потенциала фармакологических средств. Для большинства экспериментальных методик, используемых для изучения подкрепляющих свойств наркотиков, кажется естественным, что субъективные эффекты, производимые этими веществами, наиболее существенны и определяют формирование аддиктивного поведения (например при выработке условной реакции предпочтения места, ассоциированного с введением наркотика). Однако такой подход противоречит классическим представлениям о том, что подкрепляющие свойства и субъективные эффекты не имеют ничего общего на операционном уровне. В качестве примера стоит привести данные, указывающие, что субъективные эффекты не только кокаина (Witkin, Acri, 1995; Katak et al., 1998), но и этанола (Bienkowski, Kostowski, 1998; Koros et al., 1999), и морфина (Bespalov et al., 1998a) не ослабевают при сочетанном введении антагонистов NMDA-рецепторов. Как видно из рис. 5.23 и 5.24, при введении морфина в комбинации с различными антагонистами NMDA-рецепторов дискриминативные стимульные свойства морфина меняются, но недостаточно для того, чтобы предположить вклад этих изменений в модулирующее влияние антагонистов NMDA-рецепторов на аддиктивный потенциал морфина<sup>1</sup>. Такое заключение основывается на том, что хотя все исследованные вещества отрицательно модулируют активность NMDA-рецепторного комплекса, только канальный блокатор дизоцилин и полиаминовый антагонист элипродил в некоторой степени снижали различные свойства морфина, в то время как конкурентные антагонисты NPC-17742 и SDZ-220-581, а также глициновый частичный агонист (+)-HA-966 оказывали противоположное влияние (Bespalov et al., 1998a). Для сравнения укажем, что предварительное введение опиатных антагонистов приводит к значительному сдвигу вправо кривой "доза-эффект" для морфина.

Таким образом, маловероятно, что антагонисты NMDA-рецепторов оказывают антиаддиктивное действие за счет прямого взаимодействия с рецепторами, с которыми связываются аддиктивные вещества. Более того, эффекты антагонистов NMDA-рецепторов не связаны с изменением субъективных эффектов аддиктивных веществ.

Очевидно, что выработка и поддержание зависимости для любого аддиктивного вещества основывается на двух более или менее независимых механизмах. Первый

---

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с Р. Л. Балстером, П. М. Бирдли.

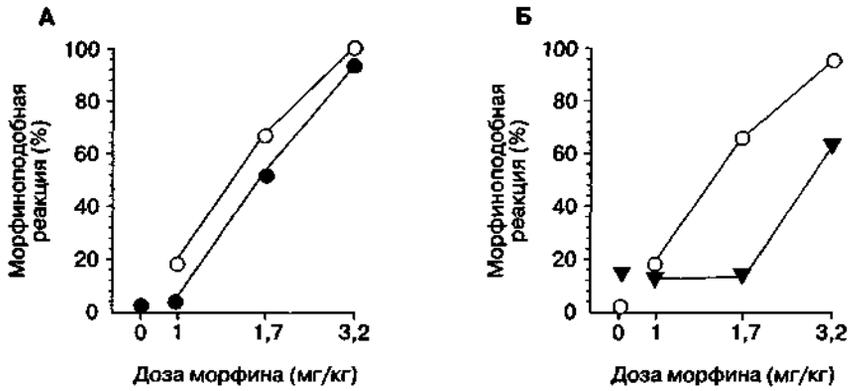


Рис. 5.23. Влияние дизоцилпина (А) и элипродила (Б) на дискриминативные стимульные свойства морфина (крысы линии Лонг-Эванс). Крысы были обучены нажимать на педаль для получения пищевого подкрепления. Стандартная оперантная камера Скиннера была оборудована двумя педалями. Во время обучения для получения пищи крысы должны были выбрать одну из этих двух педалей, если предварительно им вводили морфин (3,2 мг/кг), и другую педаль — после введения растворителя. Во время теста нажатие на любую педаль приводило к получению пищи. Данные представлены как процент выбора "морфиновой" педали. Дизоцилпин (0,03 мг/кг; темные кружки) или элипродил (17,3 мг/кг; темные треугольники) вводили одновременно с морфином за 30 мин до тестирования

механизм относительно специфичен для каждого вещества и отражает профиль рецепторного действия и спектр психофармакологических свойств (например эйфорические свойства), характерных для него. Второй механизм — скорее всего, общий для всех аддитивных веществ и связан с универсальными процессами адаптации к воздействию нейроактивных веществ.

Существование этих двух механизмов подчеркивается рядом экспериментальных фактов. Самыми яркими из них являются противоречивые данные, получаемые при

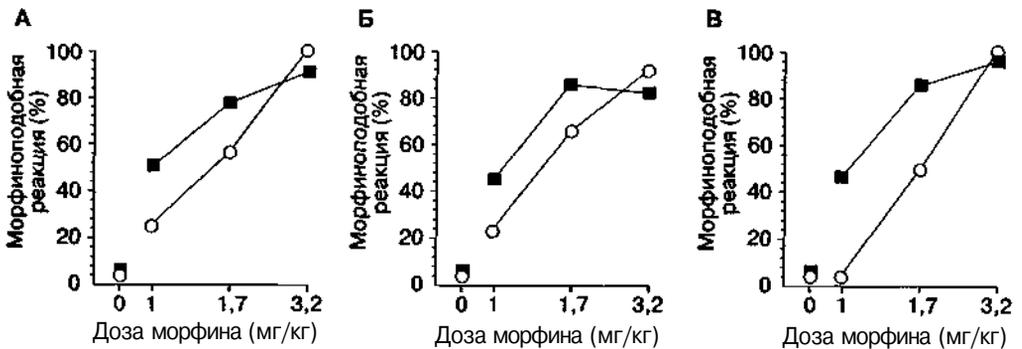


Рис. 5.24. Влияние NPC-17742 (А), SDZ-220-581 (Б) и (+)-HA-966 (В) на дискриминативные стимульные свойства морфина (крысы линии Лонг-Эванс). Крысы были обучены различать инъекции морфина (3,2 мг/кг) и растворителя. Данные представлены как процент выбора "морфиновой" педали. NPC-17742 (8 мг/кг), SDZ-220-581 (1 мг/кг) и (+)-HA-966 (10 мг/кг) вводили одновременно с морфином за 30 мин до тестирования (темные значки)

исследовании поведения животных, у которых были разрушены определенные отделы мезолимбической системы. Избирательные разрушения дофаминергических терминалей в прилежащем ядре снижают чувствительность к эффектам различных аддиктивных веществ (Lyness et al., 1979; Roberts et al., 1980; Spyraiki et al., 1982, 1983; Pettit et al., 1984; Koob, 1992), уменьшают спонтанную локомоторную активность (Kelly, Iversen, 1976; Joyce et al., 1983) и аппетитивную фазу полового поведения (Everitt, 1990). У этих животных также снижена чувствительность к "награждающей" электрической стимуляции мезолимбической системы (Fibiger et al., 1976; Stellar, Corbett, 1989).

В то же время разрушения тел нейронов прилежащего ядра не нарушают реакцию самостимуляции (Johnson, Stellar, 1994), не снижают спонтанную локомоторную активность и оказывают неоднозначное влияние на психостимулирующие свойства наркотиков (Kehne et al., 1981; Carey, 1982; Makanjuola, Ashcroft, 1982; Kelly, Roberts, 1983; Kafetzopoulos, 1986).

Еще один пример — не вызывающий никаких сомнений аддиктивный потенциал этанола и фенциклидиноподобных канальных блокаторов NMDA-рецепторов. С одной стороны, мезолимбический дофаминергический тракт, безусловно, задействован в реализации подкрепляющих свойств этанола и канальных блокаторов. Однако причинно-следственная связь между угнетением этими веществами глутаматергической передачи и стимуляцией метаболизма дофамина не прослеживается (Diana et al., 1993; French, 1994). С другой стороны, влияние эффектов антагонистов NMDA-рецепторов на подкрепляющие свойства этанола довольно трудно поддается анализу. Например, мемантин не влияет на потребление этанола (Piasecki et al., 1998), но на результаты таких экспериментов серьезное влияние может оказывать сходство субъективных эффектов этанола и антагонистов NMDA-рецепторов (Colombo, Grant, 1992; Bienkowski et al., 1996, 1998; Hundt et al., 1998), и, следовательно, выбор экспериментальной модели и параметров для анализа будет играть решающую роль. Есть убедительные свидетельства того, что подкрепляющие свойства этанола и других исследованных аддиктивных веществ реализуются при непосредственном участии глутаматергической передачи в мезолимбической системе (Rassnick et al., 1992a; Yan et al., 1998). Более того, вторично-подкрепляющие (Lamblin et al., 1993; Lin, Hubbard, 1995; Biala, Kotlinska, 1999), безусловные психостимулирующие свойства этанола (Liljequist, 1991a), а также метаболическая активация мезолимбической системы (Wu, 1993) ослабевают при совместном введении с канальными блокаторами, конкурентными и глициновыми антагонистами NMDA-рецепторов. Эффекты антагонистов NMDA-рецепторов (даже канальных блокаторов типа дизоцилпина) на подкрепляющие свойства наркотиков не связаны с дофаминопозитивным потенциалом антагонистов (Pierce et al., 1997).

Универсальный механизм выработки зависимости может быть исследован как "процесс подкрепления", процесс избирательного повышения поведенческой значимости стимулов, ассоциированных с действием наркотика, или как "процесс формирования сенситизации в мезокортиколимбической системе мозга". Принципиальных отличий между этими подходами к определению универсального механизма обнаружить не удастся, так как внешние различия отражают абсолютно разные методы анализа и порой трудно совместимые подходы к построению схемы эксперимента.

Поведенческие методы анализа имеют определенные преимущества, так как позволяют значительно уменьшить количество факторов, потенциально влияющих на исход экспериментального исследования. Например, некоторые антагонисты NMDA-рецепторов (фенциклидиноподобные канальные блокаторы), подобно большинству аддиктивных веществ, усиливают пресинаптическое высвобождение дофамина в мезолимбической системе. Эти эффекты не являются характерными для блокады NMDA-рецепторов, а, возможно, связаны со способностью фенциклидиноподобных канальных блокаторов усиливать *in vivo* активность дофаминергических нейронов в ВТО, посылающих проекции в другие структуры мезолимбической системы в переднем мозге (French, 1994; см. также гл. 2.7.1). Однако это явление не воспроизводится *in vitro* на срезах среднего мозга (French, 1994). Видимо, при приготовлении срезов мозга исследуемая система теряет наиболее существенные компоненты (определенные связи между структурами мозга).

В целом создается впечатление, что попытки разобраться в комплексных нейрохимических механизмах действия будут еще долго обречены на неудачу, если экспериментальный анализ не станет основываться на едином многоуровневом подходе к проблемам подкрепления и аддиктивного поведения. Для того чтобы предложить такую многоуровневую систему, стоит разнести всю имеющуюся информацию в два отдельных кластера.

С одной стороны, острые психостимулирующие и эйфорогенные свойства аддиктивных веществ коррелируют с активацией дофаминергической передачи в мезолимбической системе. Для каждого вещества механизм активации различен и отражает особенности нейроанатомического распределения специфических рецепторов для этих веществ на клеточном и системном уровне. Например, известно, что психостимулирующие свойства кофеина опосредованы аденозиновыми рецепторами  $A_1$ - и  $A_2$ -подтипов (Fredholm et al., 1999).  $A_{21}$ -рецепторы потенцируют эффекты стимуляции Огдофаминовых рецепторов. Агаденозиновые рецепторы модулируют пресинаптическое высвобождение медиаторов, что сближает кофеин с другими аддиктивными веществами, практически все из которых усиливают высвобождение дофамина (см. выше). С другой стороны, действуя через  $A_1$ -рецепторы, находящиеся на возбуждающих глутаматергических проекциях в полосатое тело, аденозин тормозит также высвобождение глутамата. Кофеин блокирует эти рецепторы и, следовательно, может способствовать высвобождению глутамата. Доказана способность не только кофеина, но и других аддиктивных веществ усиливать высвобождение в мезолимбической системе дофамина и глутамата (Pap, Bradberry, 1995; Smith et al., 1995).

Процесс формирования аддиктивного поведения зависит от активности глутаматергической системы и сопровождается постепенным развитием сенситизации дофаминергической системы. Антагонисты дофаминовых рецепторов подавляют острые стимулирующие эффекты, но практически не влияют на развитие сенситизации (Broadbent et al., 1995). Более того, антагонисты дофаминовых рецепторов не оказывают значительного влияния на выработку и проявление вторично-подкрепляющих свойств аддиктивных веществ, лишенных прямой дофаминомиметической активности (например этанола; Cunningham et al., 1992; Risinger et al., 1992). Аналогичный вывод следует из результатов работ с применением избирательного разрушения дофаминергических терминалей в проекционных областях мезолимбической системы, таких как прилежащее ядро (Rassnick et al., 1993; см. выше).

Антагонисты NMDA-рецепторов могут противодействовать острым эффектам некоторых аддиктивных веществ, но они наиболее эффективны при применении с целью предотвращения формирования хронического адаптивного процесса. Более того, блокада NMDA-рецепторов оказывает большее влияние на выработку, чем на проявление этих адаптивных реакций. В табл. 5.2 сравниваются среднеэффективные дозы антагонистов NMDA-рецепторов, полученные при исследовании влияния этих веществ на выработку и проявление условной реакции предпочтения места, ассоциированного с введением морфина.

При более детальном анализе имеющихся данных можно обнаружить еще целый ряд аналогичных примеров. Например, антагонисты NMDA-рецепторов снижают выработку предпочтения этанола у необученных животных, но не влияют на выбор этанола у животных, у которых сформировалось предпочтение питьевых растворов, содержащих этанол (Lin, Hubbard, 1995).

Парадоксально, но точно к таким же выводам привели в конечном итоге исследования влияния антагонистов NMDA-рецепторов на память и обучение, не связанные с фармакологической стимуляцией (Miserendino et al., 1990; Morris et al., 1990; Bliss, Collingridge, 1993). Помимо чисто теоретического интереса, эти выводы имеют большое практическое значение, так как позволяют предположить, что отрицательное влияние некоторых антагонистов NMDA-рецепторов на память и обучение не скажется на воспроизведении ранее приобретенных реакций и действий, т. е. сохранит функциональные характеристики организма, который будет находиться под воздействием антагонистов NMDA-рецепторов.

Описанные выше результаты экспериментов с локальным внутримозговым введением антагонистов NMDA-рецепторов указывают на вентральные отделы полосатого тела (прилежащее ядро) как на возможный нейроанатомический субстрат формирования адаптивных изменений, зависящих от активности глутаматергической системы. Данные, полученные при изучении эффектов разрушений мезолимбической системы, также подтверждают эти предположения. Животные, у которых были предварительно разрушены тела нейронов прилежащего ядра, не способны обучаться нажимать на педаль для получения электрической стимуляции ВТО (рис. 5.25; Bepalov, Zvartau, 19956).

Подчеркнем еще раз, что после того как реакция самостимуляции уже выработана, эти разрушения значительно менее эффективны (Johnson, Stellar, 1994). Напротив, у животных, успешно обученных реакции самостимуляции, повреждающими свойствами обладают разрушения, избирательно затрагивающие дофаминергические терминалы проекций из ВТО в прилежащее ядро. Интересно, что эффект этих разрушений проявляется не сразу и зависит в большей степени от общего количества

**Таблица 5.2.** Среднеэффективные дозы (мг/кг) антагонистов NMDA-рецепторов на модели условной реакции предпочтения места, ассоциированного с введением морфина

Вещество	Выработка	Экспрессия
Дизоцилпин	0,05(0,03÷0,07)	0,28(0,11÷0,45)
D-CPPene	1,2 (0,8÷1,6)	6,1(3,7÷8,5)
Мемантин	3,4(1,9÷4,9)	Эффект отсутствует

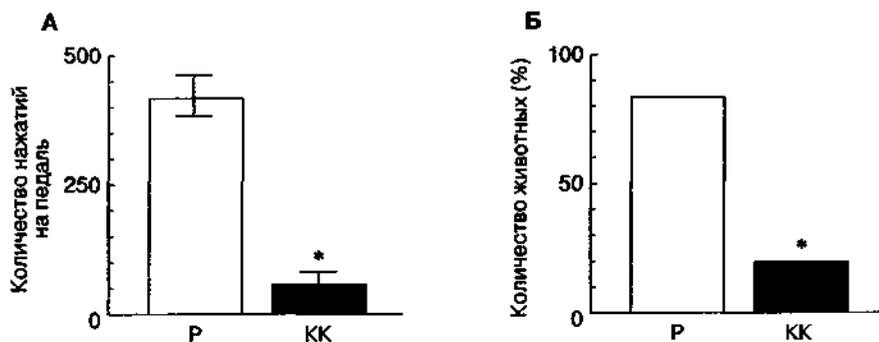


Рис. 5.25. Влияние разрушения тел нейронов прилежащего ядра на выработку реакции электрической самостимуляции (крысы линии Вистар). Стимулирующие электроды были имплантированы в вентральную тегментальную область. До обучения животным вводили в прилежащее ядро (билатерально) либо нейротоксин (каиновую кислоту, КК), либо искусственную спинномозговую жидкость (Р). А. Общее количество нажатий на педаль, выполненных для получения электрической стимуляции, за время заключительного тестирования. Б. Процент животных, для которых общее количество нажатий на педаль за время заключительного тестирования было больше 200. Длительность обучения — 14 дней. Длительность заключительного тестирования — 8 мин. \* $p < 0,05$  (тест Стьюдента и точный тест Фишера), по сравнению с контрольной группой (Р)

реакций, выполненных после разрушения, чем от фактора времени (рис. 5.26<sup>1</sup>). В гл. 6 предлагается гипотеза, объясняющая, почему деятельность организма может способствовать угашению приобретенной реакции.

Можно предполагать, что универсальный механизм формирования аддиктивного поведения, локализующийся в вентральных отделах полосатого тела, активно включается лишь на этапах выработки. После того как поведение сформировано и стабильно, автоматическое исполнение приобретенных реакций осуществляется, в том числе, и другими структурами (например дорсальными отделами полосатого тела).

Гипотетический универсальный механизм формирования хронической адаптивной реакции в ответ на повторные воздействия нейро- и психоактивных веществ представлен на рис. 5.27. Следует обратить внимание на то, что эта схема является своего рода дальнейшим развитием схемы, предложенной в гл. 4.5 для объяснения развития толерантности и зависимости. В отличие от предыдущей схемы на рис. 5.27 не обозначен рецептор, через который действует нейроактивное вещество. На самом деле тип рецептора не имеет большого значения при обсуждении этой гипотетической модели. Помимо  $\mu$ -опиатного рецептора (рис. 4.14) существует еще целый ряд рецепторов, которые сопряжены со стимулирующим G-белком и аденилатциклазным каскадом. Для настоящей главы наибольший интерес может представлять D<sub>1</sub>-дофаминовый рецептор. Стимуляция этого рецептора, сопровождающая острые эффекты аддиктивных веществ, приведет к тем же последствиям, что и стимуляция  $\mu$ -опиатного рецептора (Chergui, Lasey, 1999). Этим, в некотором смысле конечным этапом, согласно предлагаемой схеме, может быть гиперактивация NMDA-рецепторов.

<sup>1</sup> Эксперименты выполнены совместно с Я. М. вап Ри, Г. Волтеринком.

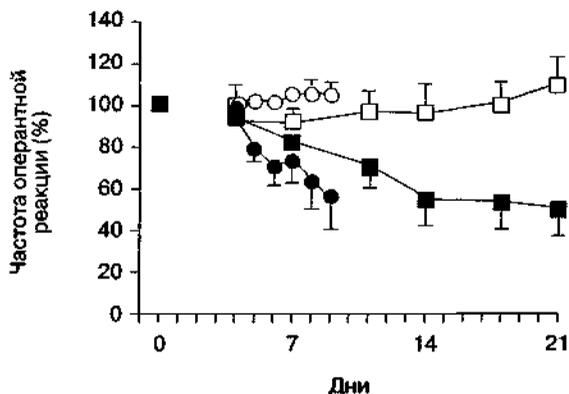


Рис. 5.26. Влияние разрушения дофаминергических терминалей в прилежащем ядре на реакцию электрической самостимуляции (крысы линии Вистар). Стимулирующие электроды были имплантированы в вентральную тегментальную область. После выработки устойчивой реакции самостимуляции животным вводили в прилежащее ядро (билатерально) либо дофаминергический нейротоксин 6-гидроксидофамин (темные значки), либо искусственную спинномозговую жидкость (светлые значки). Данные представлены как количество нажатий на педаль, выполненных для получения электрической стимуляции, выраженное в процентах к исходному уровню (до разрушения). Животных тестировали либо 2 раза в неделю (квадраты), либо каждый день (кружки). Длительность каждого тестирования — 8 мин.

Схема, представленная на рис. 5.27, предполагает существование универсального механизма взаимодействия NMDA-рецепторов с процессами адаптации к эффектам различных нейро- и психоактивных веществ. Совершенно необязательно, чтобы этот

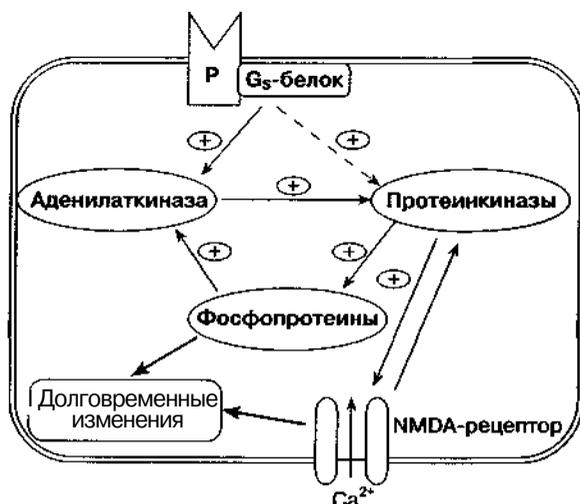


Рис. 5.27. Гипотетическая схема формирования хронической адаптивной реакции (объяснения в тексте). Р — рецептор. Пунктирной линией обозначена связь, существование которой еще недостаточно исследовано и которая, возможно, подразумевает участие в процессе одной или более систем внутриклеточных посредников.

универсальный механизм ограничивался рамками, накладываемыми этой гипотетической схемой. В частности, наличие некоторой универсальности можно предполагать как для клеточных механизмов, так и для принципов синаптической организации. Например, на рис. 2.2 в гл. 2.6.1.1 было показано вероятное взаимодействие опиатного и NMDA-рецепторов в регуляции первичных и вторичных болевых сигналов. Аналогичное взаимодействие, судя по всему, имеется и в других отделах центральной нервной системы. Данные ультраструктурного анализа локализации опиатных и NMDA-рецепторов в прилежащем ядре также указывают на совместное участие этих рецепторов в регуляции пресинаптического высвобождения медиаторов (Gracy et al, 1997). Для прилежащего ядра, так же как и для других структур, установлено, что селективные агонисты  $\mu$ -опиатных рецепторов усиливают эффекты активации постсинаптических NMDA-рецепторов (Martm et al., 1997).

В отличие от поведенческих экспериментов, биохимические и нейрофармакологические исследования изолированных клеточных систем, структур и проекций мозга не дают целостного представления о процессе подкрепления и не позволяют применить предлагаемую модель для объяснения поведения живого организма. Поэтому разработка представления об универсальном механизме может и должна быть продолжена на надклеточном уровне.

# 6

## Стриарные механизмы памяти и обучения: поиск универсального механизма подкрепления на поведенческом уровне

Хорошо известно, что стриарный комплекс участвует в реализации биологических потребностей организма путем избирательного сопряжения специфической лимбической информации и моторной активности (Mogenson, 1987; и др.). В многочисленных исследованиях установлена неироанатомическая и нейрохимическая организация стриатума и его афферентных и эфферентных проекций. Значительные усилия были направлены на изучение роли стриатума в сенсомоторном сопряжении, а также на определение вклада этой структуры в развитие таких патологических состояний, как шизофрения, расстройства движения (например болезнь Паркинсона) и др. (Carlsson, Carlsson, 1990; Di Chiara, Morelli, 1993; Iversen, 1995; Graybiel, 1997, 1998; Sarter, Bruno, 1999). Начиная с 1960-х гг. особой популярностью пользуется гипотеза о ключевой роли проекций в стриатум (например, дофаминергических) в механизмах аддиктивного поведения (Stein, 1964; Wise, Bozarth, 1987; Robinson, Berridge, 1993; Berridge, Robinson, 1998).

В настоящей главе сделана попытка найти единую основу для объяснения большинства ключевых поведенческих феноменов, не противоречащую при этом имеющимся анатомическим, нейрохимическим, физиологическим и фармакологическим данным. Потребность в этом не раз подчеркивалась, и известны многократные попытки создания концептуальной основы, нацеленной на универсальное объяснение многогранного экспериментального опыта. Поэтому перед тем, как описать предлагаемую модель и основные гипотезы, следует указать на предпосылки ее создания.

До сих пор большинство моделей, если не все известные, затрагивали более или менее изолированные аспекты стриарных функций (например лимбико-моторное сопряжение, проблема "частного и целого", внимание, мотивация) и поэтому не могли быть использованы в интегративных целях (т. е. для описания целостного поведения). Для исследования поведения интегративный подход представляется весьма существенным. Вне такого подхода поведенческие модели основываются на представлении о живых организмах как о своего рода роботах с хорошо контролируруемыми входами и выходами, доступными для наблюдения.

Толмэн (Tolman, 1938) и Халл (Hull, 1943) первыми предложили рассматривать поведенческие феномены с помощью так называемых промежуточных (ненаблюдаемых) переменных, которые позволяют проводить истинно объективный анализ, основанный на представлениях об "обучении как полностью автоматическом процессе". Предлагаемая здесь модель может выступить как заменитель этих промежуточных переменных.

Промежуточные переменные необходимы для исключения нередко недооцениваемого антропоморфического субъективизма в нейробиологическом анализе поведения. Подобный субъективизм не обязательно должен проявляться "реификацией"<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Реификация — объяснение непонятных фактов и явлений путем искусственного введения алгебраических с "сверхъестественными" способностями.

поведения (Hull, 1943, с. 28). Например, при анализе процессов обучения и целенаправленного поведения обычно (!) используют термины, которые: а) лишены точных операционных определений, свободных от циркулярности (например аффективные состояния "удовлетворение" и "дискомфорт" в определении термина "подкрепление", предложенном Торндайком); б) искусственно разделяют формы поведения или в) используются различными авторами в явно несовместимых контекстах/смыслах. При разработке фундаментальных моделей поведения и обучения следует по возможности максимально избегать употребления терминов с ярко выраженной когнитивной окраской (например таких, как "мотивация", "эйфория", "побудительная сила", "гедонический потенциал", "хочется", "нравится" и т. д.): "... попытки оценить у животного поведенческие признаки ожидания и подготовки характеризуют предубеждения экспериментатора в большей степени, чем само поведение животного. Интересно, что именно из-за привлекательности подобных рассуждений Павлов сознательно игнорировал двигательные компоненты условнорефлекторных реакций и основное внимание уделял слюноотделению" (Mackintosh, 1974, с. 108).

Некоторая неопределенность существует даже для одного из наиболее обстоятельно охарактеризованных понятий — "подкрепление". Хотя подкрепление обычно определяют как событие (явление), которое усиливает связь между стимулом и реакцией, значительное число теоретических концепций не основывается на эмпирическом "законе эффекта" (см. обзор Wilcoxon, 1969). Например, в экспериментальных методиках проводится четкая граница между оперантным (инструментальным) и классическим (павловским) обусловливанием. Означает ли это, что нейрональные механизмы этих двух основных экспериментальных подходов также различны? В предлагаемой модели указывается, что эти "молярные" (термин введен в работах Tolman, 1932 и Clark, 1943) различия — результат несовместимости стратегий наблюдения, в которых одно и то же явление рассматривают под разными углами зрения. Кажущаяся сложность наблюдаемого поведения не является достаточным доказательством комплексности механизмов, лежащих в основе поведения (Mackintosh, 1974, с. 1).

В то же время термин "подкрепление" часто используют вместо термина "награда", и наоборот (White, 1989; см. также Wolman, 1989). В результате, многие нейробиологи считают бихевиористское определение "подкрепления" чисто описательным (например см. Berridge, Robinson, 1998, с. 312). Существует мнение, что даже полное понимание поведения на нейрональном уровне будет иметь ограниченные последствия для функционального анализа поведения (Skinner, 1953). Несмотря на это, поведенческие принципы можно положить в основу построения и применения нейрональных механизмов (Nader et al., 1997).

Проблемы, связанные с неоправданным применением терминов, могут быть решены с помощью модели, которая основана на универсальном поведенческом принципе. Формальные определения поведенческих терминов, если потребуется, могут быть механистически выведены, основываясь на нейрональной модели и знании о специфических нейрональных связях и функциях.

### 6.1. Принцип образования связи "стимул-реакция"

В элегантных исследованиях, выполненных Торпом (Thorpe et al., 1983) и Шульцем с коллегами (Schultz, 1985; Schultz et al., 1993, 1997), в префронтальной коре (ПФК) и вентральной тегментальной области (ВТО) были выявлены нейроны, реагирующие

шие увеличением активности на стимулы, которые предвещали получение "награды", и снижением активности, если предъявление такого стимула не подкрепляли (рис. 6.1). Существование таких структур, которые сравнивают полученное с ожидавшимся и предвещают получение "награды", кажется вполне логичным и оправданным. Однако эта информация *per se* не имеет смысла, если не оказывает влияния на выбор стратегии поведения.

Ответ о функциональной значимости системы предвещения "награды" можно получить, если обратиться к закону ассоциации, предложенному Гасри (Guthrie, 1952). Согласно этому закону, "комбинация стимулов, которая совпала с движением, при последующем предъявлении увеличит вероятность повторения этого движения" (Guthrie, 1952, с. 23). Данный принцип критиковали прежде всего за то, что с его помощью невозможно было предсказать, в каких конкретно случаях произойдет обучение. Мы постараемся продемонстрировать, что закон ассоциации в сочетании со своего рода "запускающим механизмом" Миллера (Miller, 1963) все-таки позволяет адекватно объяснять разнообразные данные, накопленные как на молярном, так и на субмолярном уровнях наблюдения.

Для начала рассмотрим эксперимент, в котором крысу обучают избегать ударов электрического тока по лапам (например путем перепрыгивания через барьер на незатрифицированную поверхность экспериментальной установки). В рамках тео-

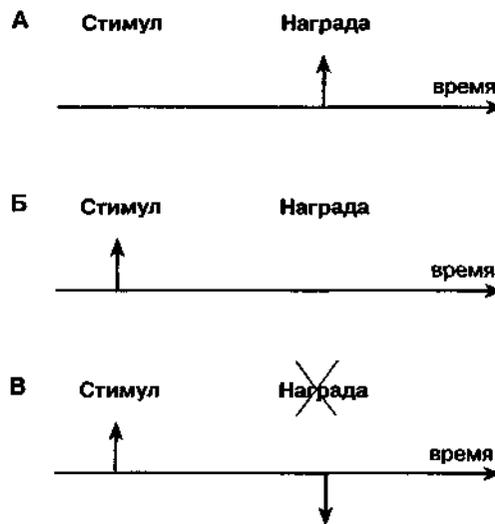


Рис. 6.1. Схематическое представление экспериментов Шульца (Schultz, 1985; Schultz et al., 1993). Стимул — звуковой сигнал. Награда — апельсиновый сок. Эксперименты выполнены на обезьянах. Регистрируемый параметр — электрическая активность нейронов вентральной покрышки среднего мозга (ВТО). Интервал между предъявлениями стимула и награды постоянный на протяжении всего эксперимента. А. Начало эксперимента; первое предъявление стимула не вызывает никаких изменений; награда усиливает активность нейронов. Б. Условная реакция выработана; предъявление стимула (но не награды) усиливает нейронную активность. В. Награда не следует за стимулом; в момент, ранее соответствовавший предъявлению награды, нейронная активность снижается

рии драйв-редукционизма традиционное объяснение этого эксперимента заключается в том, что приобретаемая реакция (прыжок) снижает биологическую потребность (устранение боли), что служит основой образования селективной связи между **стимулом** (окружающая обстановка, сама электрическая стимуляция) и **реакцией**. С точки зрения принципа ассоциации Гасри, биологическая потребность служит лишь для того, чтобы заставить животное перепрыгнуть через барьер, и тем самым защищает ассоциации, которые уже были сформированы между обстановочными стимулами и "удачной" реакцией. Аналогичное объяснение может быть применено для анализа поведения кошки в проблемном ящике Торндайка. Дальнейшее развитие данной точки зрения схематически представлено на рис. 6.2.

Прежде всего предположим, что **любая реакция оказывает угнетающее действие на связь "стимул-реакция"** (рис. 6.2А). Под **стимулом** подразумевается любой стимул (внешний или внутренний), который совпал во времени и пространстве с **реакцией**. Привыкание (габитуация) — один из наиболее ярких примеров, иллюстрирующих угнетающее действие **реакции**. Когда крысу помещают в новую обстановку, она начинает активно исследовать среду, но эта активность рано или поздно угасает, и при повторных пребываниях в этой обстановке крыса проводит большую часть времени пассивно. Другим примером действия того же принципа является феномен "выученной беспомощности" — пассивность животного, неоднократно подвергнутого в данной обстановке неконтролируемому, неизбежному стрессированию (например ударам электрического тока по лапам).

Способность реакции угнетать связь "стимул-реакция" помогает обнаружить еще одну важную особенность приобретаемой (вырабатываемой) реакции: **эта реакция яв-**

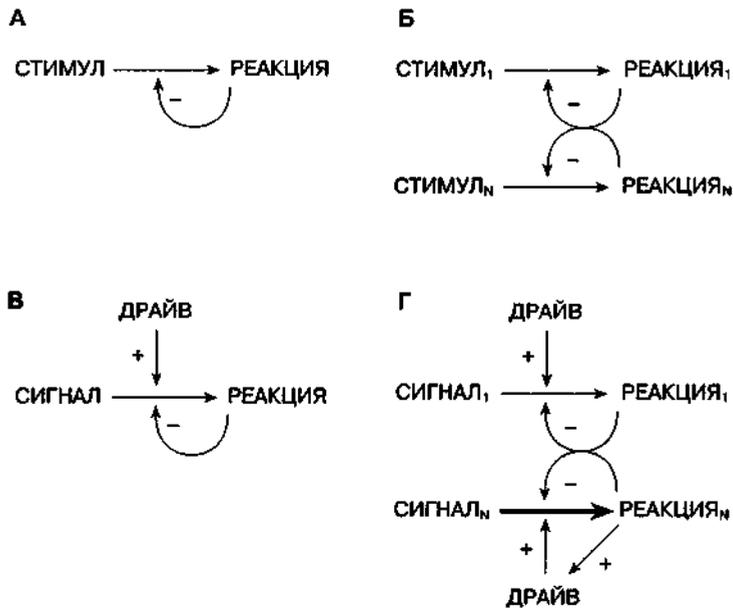


Рис. 6.2. Схематическое представление гипотезы о тормозном влиянии реакции на образование связи "стимул-реакция" (см. объяснения в тексте). РЕАКЦИЯ<sub>1</sub> и РЕАКЦИЯ<sub>Н</sub> - первая и последняя реакции в поведенческой цепи

ляется последней в цепи поведенческих актов, запущенных стимулом и/или совпавших со стимулом. Если реакция действительно оказывает тормозящее влияние на связь "стимул-реакция", то каждая последующая реакция будет ослаблять связь между этой реакцией и стимулами, которые присутствовали при инициации этой реакции, а также угнетать связь "стимул—реакция" для реакций, которые имели место ранее.

Следовательно, связь "стимул-реакция" для последней реакции будет иметь наибольшие шансы для сохранения и утверждения, так как она была последней в поведенческой цепи (рис. 6.2Б). Очевидно, что это ни в коей мере не происходит по принципу "все или ничего", и поэтому всегда есть возможность для формирования так называемого "суеверного" поведения (рис. 6.3). В предлагаемой модели допускается, что связь "стимул-реакция" имеет некоторый пороговый уровень, ниже которого эта ассоциативная связь не проявляется действием (рис. 6.3). Возможно, именно существование порогового уровня является одной из основных причин низкой начальной скорости выработки большинства условных реакций (Mackintosh, 1974, с. 11).

Если реакция сама по себе оказывает только угнетающее действие на связь "стимул-реакция", то следует предположить существование некоей переменной или какого-то свойства стимула, которые способствовали бы обратному — установлению связи "сти-



**Рис. 6.3.** Схематическое представление связи "стимул-реакция" в гипотетической экспериментальной ситуации, где болевая стимуляция (например удары электрического тока по лапам) заставляет крысу совершить шесть последовательных действий (реакции  $P_1, P_2, P_3, P_4, P_5$  и  $P_6$ ), а последняя реакция ( $P_6$ ) избавляет животное от стимуляции. Каждой реакции соответствует во времени и пространстве определенный набор сигналов. Безусловная стимуляция способствует достижению надпорогового уровня для связи "стимул-реакция" (уровень обозначен как "драйв"). Связь "стимул-реакция" сохраняется ("выучивается") только в том случае, если сила этой связи выше порогового уровня к моменту, когда безусловная стимуляция прекращена. Каждая реакция оказывает угнетающее действие на силу связи "стимул-реакция" для предшествовавших реакций. Слева — сила связи "стимул-реакция" для первой реакции постепенно снижается после каждой последующей реакции. Справа — относительная сила связей "стимул-реакция" для всех шести реакций после того, как безусловная стимуляция была прекращена последней реакцией. Сила связи "стимул-реакция" для двух последних реакций ( $P_5$  и  $P_6$ ) остается выше порогового уровня после прекращения безусловной стимуляции. Таким образом, эти две связи "стимул-реакция" сохраняются ("выучиваются"):  $P_6$  (последняя реакция; например прыжок через барьер на безопасную территорию) прекращает болевую стимуляцию,  $P_5$  — служит примером "суеверного поведения" (например грызение металлических прутьев, составляющих пол камеры)

мул-реакция". В роли такой промежуточной переменной может выступить "запускающий механизм", активируемый "стимулом" и обозначенный как "драйв" на рис. 6.2В. Необходимо обратить внимание на то, что на рис. 6.2В и 6.2Г ассоциативные связи образуются между "сигналом" (сигнальным компонентом стимула) и "реакцией". Как было предложено Миллером и Доллардом (Miller, Dollard, 1941), стимул является "драйвом" настолько, насколько позволяет его интенсивность, и "сигналом" — насколько позволяют его различительные свойства. Другими словами, драйв является функцией интенсивности стимула, а сигнальные свойства являются функцией "различимости" стимула. Таким образом, для того чтобы подчеркнуть эти две функции стимула, можно выделять сигнальный и драйв-компоненты (например, как было сделано на рис. 6.2). Кроме того, представляется возможным существование таких условий, при которых будет наблюдаться относительно селективное облегчение драйв-компонента (например поведенческая сенситизация вследствие повторного введения психостимулянтов). Однако подобное различие между двумя типами информации, содержащимися в "стимуле", не является необходимым для предлагаемой модели (см. также Mackintosh, 1974, с. 92-93).

Усилению связи "стимул—реакция" могут также способствовать стимул или набор стимулов, которые являются следствием совершенной реакции, а также действия (реакции), способные активировать "запускающий механизм" (рис. 6.2Г). Теперь можно предложить более строгое определение термина "стимул": стимул — это любое различимое<sup>1</sup> изменение во внешней или внутренней среде ("сигнал" согласно модели Миллера—Долларда). Насыщенность, значимость (saliency) стимула — это способность активировать "запускающий механизм" и тем самым усилить связи "стимул-реакция" ("драйв" по Миллеру-Долларду<sup>2</sup>).

Возвращаясь к приведенным выше данным Шульца и его коллег, кажется логичным предположить, что нейроны ВТО (так же как и в ПФК и, возможно, в некоторых других областях мозга), которые реагируют на стимулы, предвещающие "награду"<sup>3</sup>, могут играть роль "запускающего механизма" (рис. 6.4). Их активация (безусловно-рефлекторной стимуляцией или стимулами, предсказывающими "награду"<sup>4</sup>) усиливает связи "стимул-реакция", в то время как их торможение (самой реакцией) ослабляет связи "стимул—реакция".

**Таким образом, совпадение стимула и реакции во времени и пространстве является необходимым и достаточным условием для формирования связи "стимул—реакция", как и было предложено Гасри (Guthrie, 1952). Из этого принципа также следует, что "первично-подкрепляющим" является любой стимул, способный вызвать безусловную реакцию.**

Чтобы завершить обсуждение данных Шульца, следует указать, что в его экспериментах пища выступала в роли вторичного подкрепления. И. П. Павлов (1952, с. 22-23) описал эксперименты, в которых предъявление мяса вызывало слюноотделение (безусловная реакция) только у тех собак, которые были знакомы с этим типом пищи. Слюно-

<sup>1</sup> Надироговая стимуляция специфических рецепторов.

<sup>2</sup> Настоящая модель определяет драйв как функцию и интенсивности, и новизны стимула.

<sup>3</sup> "Награда" может быть определена как снижение биологической потребности. Такое определение "награды" не наталкивается на традиционную критику и трудности, сопутствовавшие драйв-редукционистскому закону первичного подкрепления (Hull, 1943, с. 71).

<sup>4</sup> Термин "стимул, предвещающий награду" употребляется по отношению к широкому спектру стимулов, запускающих приобретенные и врожденные реакции (например "стимулы-релизеры").

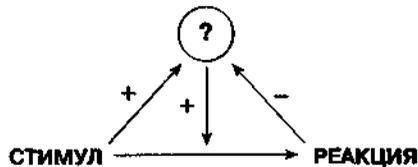


Рис. 6.4. Гипотетическое представление взаимоотношений стимула, реакции и предполагаемого "запускающего механизма" (объяснения в тексте)

отделительная реакция не вызывалась предъявлением мяса собакам, которых содержали на молочной диете вплоть до времени тестов с мясом (вторично-подкрепляющие свойства пищи обсуждал также Hull, 1943, с. 98-99; см. также Berridge, 1996, с. 15).

Хотя вряд ли возможно указать на все аспекты поведенческого анализа, действие аверсивных стимулов требует отдельного упоминания. Не вызывает сомнений, что живые организмы стремятся избегать аверсивные стимулы и для этого используют реакции, обычно противоположные по направлению тем, которые запускаются положительными (аппетитивными) стимулами. Означает ли это, что аверсивные и аппетитивные стимулы запускают различные механизмы, основываясь на некоей врожденной способности организма различать эти типы стимулов? Если крысу поместить в стандартную камеру оперантного обусловливания, оборудованную педалью и механизмом доставки пищи, можно создать такие условия, при которых крыса рано или поздно обучится нажимать на педаль для получения пищи. И наоборот, крыса обучится не нажимать на педаль, если эта реакция будет приводить, например, к ударам электрического тока по лапам. В последнем случае важно правильно выявить реакцию, которая "выучивается". Нажав на педаль, крыса выполняет другой моторный акт или цепь актов, т. е. отстраняет от педали те части тела, которые оказались рядом с педалью в момент включения электрической стимуляции. Эта реакция сама по себе не является выученной, она вызывается безусловной стимуляцией (аналогично разнообразным реакциям отдергивания, опосредованным спинальными и мозжечковыми механизмами; см., например, Bracha et al, 1999). Однако эта реакция может стать выученной в том смысле, что ее начнут вызывать какие-либо изначально нейтральные стимулы (например обстановочные стимулы — вид педали, интерьер камеры и др.). Как писал Гасри (Guthrie, 1952, с. 158), "не ощущение, вызванное наказанием, а конкретное действие, вызванное наказанием, определяет то, что будет выучено".

Существенной особенностью рассматриваемой модели формирования связи "стимул-реакция" является то, что она **не предполагает наличия различий между аверсивными и аппетитивными стимулами в отношении их способности участвовать в установлении селективных связей с реакциями**. Данный подход создает основу для анализа ряда поведенческих явлений, таких как выработка и экспрессия "смещенной" активности или адьюнктивного поведения (см. ниже). Кроме того, при таком подходе можно легко избежать трудностей, возникающих перед исследователями, которые придерживаются теории драйв-редукционизма, а значит — согласны с тем, что прекращение аверсивной стимуляции является подкрепляющим событием (Mackintosh, 1974, с. 112-113).

Создатели ряда других моделей (Konorsky, 1967; и др.) считают, что существуют взаимно антагонистические мотивационные системы для аппетитивного и аверсив-

ного обучения, хотя такое разделение не подтверждено экспериментальными данными. Кроме того, имеются стимулы, которые довольно трудно с уверенностью отнести лишь к одной из двух категорий (Mackintosh, 1974, с. 19, 85, 94).

## 6.2. Гностические модули в стриатуме

На рис. 6.5 показана упрощенная (функциональная) схема стриатума и его связей, которые, возможно, участвуют в процессах селективного образования связей "стимул-реакция". Предлагаемые на этой схеме связи между отдельными элементами не всегда представляют непосредственные, прямые проекции из одной анатомической структуры в другую.

Стриатум — невероятно сложно организованная структура, в которой различают несколько компартментов (термин, традиционно применяемый для неостриатума) на основании анатомических, нейрохимических и физиологических характеристик. Выделяют два типа нейрональных модулей в стриатуме — стриосомы и матрикс (Шаповалова и соавт., 1992; Graybiel, 1990). Стриосомы получают обширные лимбические проекции (из лимбической коры, миндалины, латерального гипоталамуса, преоптических областей, ЦОВ, ядер шва и др.), а их собственными мишенями являются мезэнцефальные дофаминергические нейроны (*pars compacta* черной субстанции, ЧС), лимбические структуры и вентральные отделы бледного шара. Матрисомы получают проекции из сенсомоторной и ассоциативной коры, а дают проекции в другие ганглии переднего мозга (например базальное ядро Мейнерта, безымянная субстанция), ВТО и дорсальный паллидум. Базальное ядро Мейнерта и безымянная субстанция (ЯМБС; не представлены на рис. 6.5) посылают холинергические проекции практически во все кортикальные поля (Sarter, Bruno, 1999). Следует также отметить, что стриатум в свою очередь получает проекции практически от всех кортикальных полей (Goldman-Rakic, Selemon, 1986, 1990).

За исключением дофаминергических проекций из ВТО и ЧС, почти все афферентные входы в стриатум используют в качестве нейромедиатора глутамат. Сами проекционные нейроны стриатума по общепринятой классификации относятся к ГАМК-ергическим шипиковым нейронам среднего размера. К дендритным шипикам проекционных нейронов подходят два типа нейрональных окончаний — содержащие глутамат и дофамин. Термин "синаптическая триада" был введен для того, чтобы подчеркнуть анатомическую близость глутаматных и дофаминовых терминалей, которая наиболее явно указывает на взаимно модуляторные влияния глутамата и дофамина (Goldman-Rakic, 1992). Глутамат стимулирует пресинаптическое высвобождение дофамина (Imperato et al., 1990), дофамин в свою очередь контролирует пресинаптическое высвобождение глутамата (Mauga et al., 1988) и может также взаимодействовать с постсинаптическими эффектами глутамата (см. ниже).

Как матрикс (посредством прямых эфферентных проекций), так и стриосомы (посредством не прямых проекций через латеральный орбитофронтальный путь) влияют на нейронную активность в ВТО. На рис. 6.5 матрикс и стриосомы обозначены как сенсомоторные и лимбические гностические модули, ГМ<sub>с</sub> и ГМ<sub>л</sub>, соответственно. Такое обозначение необходимо для того, чтобы подчеркнуть разную роль, которую эти отделы стриатума играют в накоплении информации. Кроме того, это своеобразная дань уважения Е. Конорски, который впервые ввел термин "гностичес-

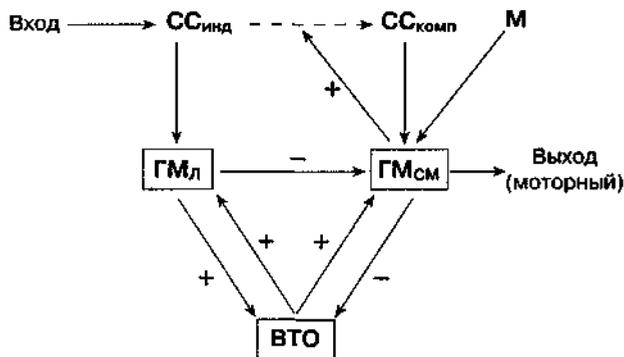


Рис. 6.5. Нейробиологическая модель для объяснения процесса селективного формирования связей "стимул-реакция". Сигнальные свойства стимулов обозначены как ССинд и ССкомп. При предъявлении стимула сначала анализируется организмом как набор индивидуальных компонентов (ССинд). Впоследствии этот анализ постепенно превращается в композитный анализ, т. е. анализ стимула как единого целого (ССкомп). Нейроанатомические субстраты анализа ССинд и ССкомп проецируются на разные гностические модули в стриатуме (лимбические ГМл и сенсомоторные ГМсм, соответственно). Функционирование гностических модулей основано на принципе совпадения-обнаружения Хэбба. ГМл способны "запоминать" неповторимые наборы ССинд. При предъявлении нового стимула надпороговой интенсивности ГМл вызывает активацию нейронов ВТО (или любого другого анатомического субстрата "запускающего механизма") и одновременно "обнуляет" активность нейронов всех ГМсм. После такого "перезапуска" ГМсм приобретают способность "запоминать" неповторимые комбинации "ССкомп + М", что происходит только при условии надпороговой интенсивности этой стимуляции. "М" обозначает "моторные" афференты из соответствующих областей коры. ГМсм способствует переходу ССинд в ССкомп. Торможение нейронов ГМсм при возбуждении ГМл оказывает противоположное влияние. Таким образом, если предъявление нового стимула сочетается с достаточно сильной активацией ГМл, "новизна" этого стимула сохранится до следующего предъявления. Активация нейронов ВТО модулями ГМл оказывает возвратное действие на стриатум, где служит в качестве вспомогательного входа, способствующего сохранению и воспроизведению информации, хранящейся в гностических модулях. Напротив, прямые тормозные влияния ГМсм на ВТО противодействуют (и, возможно, стирают) сохранению этой информации. Таким образом, согласно предлагаемой модели стимул сам по себе (посредством активации ГМл) способствует связям "стимул-реакция", в то время как реакция (посредством ГМсм) тормозит обучение

кий модуль", предложил принцип "обнаружения" (обучения) при совпадении стимула и реакции и предсказал, что такие модули обладают способностью сохранять приобретенную информацию посредством специфических изменений эффективности синаптической передачи (Konorski, 1948, 1967).

Как было отмечено Тоатсом, в нейробиологических моделях обучения следует избегать проблем, связанных с "излишне узким определением понятий "стимул" и "реакция", что непременно вызовет мгновенное опровержение. Если процесс формирования связи "стимул-реакция" основан на существовании какой-то более или менее постоянной характеристики (признака) экспериментальной ситуации на протяжении многих сеансов обучения, это не может выражаться в излишне точных определениях стимула (например в параметрах стимуляции сетчатки глаза) или реакции

(например конкретные мотонейроны или мышцы)" (Goates, 1998, с. 64). Конфликт между когнитивными теориями поведения и теориями типа "стимул-реакция" может быть разрешен в рамках предлагаемой модели, если согласиться с возможностью, что когнитивные процессы могут выступать в роли специфических сигналов (стимулов), подвергаемых подобно всем другим стимулам анализу и переработке на уровне гностических модулей.

Во многих структурах мозга (например в гиппокампе) функции памяти исследователи связывают с долговременными изменениями в эффективности передачи сигналов через глутаматергические синапсы (Bliss, Collingridge, 1993). Ввиду того что корковые и лимбические входы в стриатум используют глутамат в качестве нейротрансмиттера, кажется вполне логичным предположить, что эти глутаматергические проекции способствуют изменениям, которые имеют отношение к сохранению информации. Результаты электрофизиологических исследований подтверждают такую возможность.

### 6.3. Долговременные изменения в глутаматергических синапсах стриатума

Целый ряд электрофизиологических феноменов, таких, например, как долговременная потенциация (ДП) и долговременная депрессия (ДД), участвует в механизмах, лежащих в основе синаптической пластичности и связанных с обучением и памятью. Например, ДП представляет собой продолжительное повышение размеров синаптического компонента вызванной реакции, записываемой от одиночных клеток или от групп нейронов (Bliss, Collingridge, 1993). ДП может быть вызвана различными способами, из которых наиболее удобным признана тетанизация нейронального пути, представляющего интерес для экспериментатора.

Возможность развития ДП и ДД в стриатуме доказана (Mulder et al., 1997, 1998). Было высказано предположение, что ДП возбуждающих входов в стриатум должна облегчать инициацию движений и что само явление ДП играет ключевую роль в обеспечении вклада базальных ядер в моторную память (Charpier, Deniau, 1997). В нескольких экспериментальных исследованиях оценивали *in vivo* зависимость от активности пластичность глутаматергических кортико-стриарных синапсов. Так, Шарпье и Денё (Charpier, Deniau, 1997) электрические стимулы прикладывали к определенным областям моторной коры, в то время как в стриатуме регистрировали нейронную активность ипсилатеральных проекционных зон, соответствовавших зонам раздражения в коре. Тетанизация вызывала ДП кортико-стриарной синаптической передачи, если сочеталась с постсинаптической деполяризацией.

ДП и ДД в стриатуме и гиппокампе имеют несколько принципиальных особенностей: а) изменения происходят как на пре-, так и на постсинаптическом уровнях (Colley, Routtenberg, 1993; Garcia-Munoz et al., 1996); б) долговременные изменения чувствительны к блокаде глутаматных рецепторов (Bliss, Collingridge, 1993; Garcia-Munoz et al., 1996); в) кооперативность, ассоциативность, специфичность входного сигнала (Bliss, Collingridge, 1993). Кооперативность отражает существование пороговой интенсивности, необходимой для индукции ДП. Специфичность входа означает, что ДП не распространяется на входы (проекции), которые не были активными на момент тетанизации.

Принцип специфичности входа может внести существенный вклад в понимание функционирования стриатума. Например, ДП проекции гиппокампа в вентральные отделы полосатого тела сопровождалась ДД нететанизированной проекции из базолатеральной миндалины в вентральные отделы полосатого тела (Mulder et al., 1997, 1998). Эти данные позволяют утверждать, что проекции из гиппокампа могут "преграждать дорогу" амигдаллярным проекциям, в то время как активность миндалины, наоборот, способствует передаче информации из гиппокампа. Возможность таких прямо противоположных эффектов должна приниматься во внимание при рассмотрении некоторых аспектов поведения. Это в первую очередь касается сведений о полярно различном вкладе миндалины и гиппокампа в регуляцию моторной активности и пространственного обучения (Mulder et al., 1998), а также сведений, имеющих отношение к выяснению иерархии приобретенных реакций, которая впервые была замечена И. П. Павловым (Павлов, 1952).

Ассоциативность ДП подразумевает, что "слабый" вход может быть усилен, если он активен на момент тетанизации другого, независимого, но конвергентного входа. Принцип ассоциативности исключительно важен для понимания селективного сопряжения различных типов информации в стриатуме. Во-первых, "сильные" входы (входы из моторных областей) могут усиливать "слабые" входы (например сенсорные входы). Во-вторых, эти "вспомогательные" входы на самом деле могут использовать любой нейромедиатор, который вызывает деполяризацию. Как уже отмечалось, дофаминергические проекции конвергируют на тех же мишенях, что и глутаматергические проекции (например из коры), и дофамин модулирует кортикостриарные входы (Arbuthnott et al., 1998). Таким образом, вполне вероятно, что дофамин способствует долговременным изменениям, вызываемым глутаматергической стимуляцией (см. ниже).

#### 6.4. Гностические модули и феномен "перепрограммирования" стриарных проекций

Вспомним уже упоминавшийся эксперимент с крысой, спасающейся от ударов электрического тока путем перепрыгивания через барьер, отделяющий ее от безопасной зоны. Удары электрического тока по лапам активируют глутаматергические входы в стриатомы (например прямые проекции из миндалины, ЦОВ или опосредованно через ПФК), а также ВТО, нейроны которой проецируются в стриатум. Дофаминовые (из ВТО) и глутаматергические (из лимбических областей и моторной коры) входы конвергируют, и дофамин способствует долговременным изменениям в глутаматергических синапсах в  $ГМ_{д}$  и  $ГМ_{с-м}$ . В момент  $T_N$  устанавливаются связи между определенным стимулом и конкретной моторной реакцией. Связи формируются в виде приобретения одним нейроном или группой нейронов гиперреактивности в ответ на приложение определенных входных стимулов, которые таким образом приобретают способность запускать определенные моторные (выходные) реакции.

Наиболее важная информация о функциональной организации стриарных модулей была получена в серии блестящих работ Грейбил (Graybiel) и ее коллег. Исследователи установили, что кажущиеся нерациональными системы разбросанных по всему стриатуму "патчей" (модулей) необходимы для перепрограммирования входов и выходов: "Любая матрисома получает перекрывающиеся проекции из разных областей сенсомоторной коры, в которых представлена одна и та же часть тела, так, что разные типы информации, имеющие отношение к этой части тела, конвергируют"

(Graybiel et al., 1994; с. 1827). Перепрограммирование входов и выходов в базальных ядрах внешне проявляется дивергенцией проекций в стриатум (например из коры) с последующей реконвергенцией на пути из стриатума в бледный шар. Подобная дивергенция-реконвергенция благоприятствует как пространственно-временному согласованию в пределах отдельных модулей стриатума, так и большему многообразию среди стриарных модулей, что служит основой пластичности и вариабельности стриарных процессов и создает предпосылки для динамической переработки параллельно поступающей информации. Параллельная переработка информации — важное понятие, необходимое для анализа поведения (например в экспериментах по изменению значимости безусловнорефлекторного стимула; Mackintosh, 1974, с. 87).

Выше уже подчеркивалось, что необходимо избегать излишне узкого определения терминов "стимул" и "реакция". Для любого стимула (точнее, набора стимулов) может существовать более чем один гностический модуль, ответственный за распознавание этого стимула. Разные ГМ приобретают способность реагировать на частично перекрывающиеся наборы стимулов. Скорее всего, распознавание большинства стимулов не будет проходить по принципу "один стимул — один ГМ". Это замечание особенно важно для объяснения низкой начальной скорости выработки условных реакций, так как в начале обучения должно быть распознано различие между номинальными и фоновыми стимулами (Mackintosh, 1974, с. 12, 15, 31; и др.). Гасри (цит. по: Wilcoxon, 1969) первым указал на то, что восприятие организмом стимульной ситуации не является постоянным, а изменяется при каждом следующем предъявлении.

## 6.5. Взаимодействие дофамина и глутамата

Взаимодействию дофамина и глутамата в базальных ядрах посвящены многочисленные экспериментальные исследования и обзоры литературы. Имеющиеся данные нередко представляются очень противоречивыми, что отнюдь не удивительно, принимая во внимание множественность подтипов рецепторов как для дофамина, так и для глутамата, а также зависимость характера взаимодействия от анатомической локализации (Krebs et al., 1991; и др.).

Для упрощения мы не будем рассматривать вклад конкретных подтипов рецепторов, а просто будем исходить из того, что действие дофамина двояко: а) усиление глутаматергического сигнала на постсинаптическом уровне; б) "фильтрация" глутаматергических входов (пресинаптическое действие).

А. В недавних исследованиях установлено, что дофамин и глутамат оказывают конвергирующие эффекты на фосфорилирование CREB (Liu, Graybiel, 1998a,б) — белка, считающегося проводником долговременной памяти на субклеточном уровне (Frank, Greenberg, 1994; см. также Sgambato et al., 1998). Синергизм между глутаматом и дофамином противоречит традиционным взглядам на дофамин как на тормозный нейромедиатор. Действительно, есть свидетельства существования опосредованных D<sub>2</sub>-дофаминовым рецептором возбуждающих эффектов дофамина, высвобождаемого в вентральном стриатуме при стимуляции нейронов ВТО (Gonon, Sundstrom, 1996). Важно подчеркнуть, что эти данные не означают, что дофамин сам по себе способен запускать нейронную активность: возбуждающие эффекты амфетамина на активность нейронов стриатума ослабевают, если корковые афференты разрушены (Narasz et al., 1993; Tschanz et al., 1994). Таким образом, дофамин может уси-

ливать активность нейронов стриатума, получающих также другие возбуждающие влияния (Gonon, Sundstrom, 1996; см. также Di Chiara, 1995, с. 98).

В целом, одна из функций дофаминергических входов заключается в способствовании выработке и/или консолидации памятных следов, оставленных глутаматергической стимуляцией. Интересно, что синергичная активация дофаминергических синапсов необходима для поддержания ДП в коллатералиях Шаффера в гиппокампе (Matthies et al., 1997). У мышей, у которых отсутствуют D<sub>1</sub>-дофаминовые рецепторы, усиление возбуждающих постсинаптических потенциалов (ДП) было относительно непродолжительным (по сравнению с нормальными животными).

Б. Роль дофамина в стриатуме почти наверняка не ограничивается усилением "слабых" входов. Пресинаптические D<sub>1</sub>- (Pennartz et al., 1992) и D<sub>2</sub>- (Wan et al., 1994) дофаминовые рецепторы могут участвовать в "фильтрации" информации, поступающей в стриатум, контролируя пороговую интенсивность передаваемого сигнала. Учитывая принцип кооперативности, можно предположить, что пресинаптические дофаминовые рецепторы вносят вклад в механизмы, определяющие направление долговременных изменений синаптической эффективности в стриатуме, т. е. ДП или ДД (Calabresi et al., 1997). Пресинаптические механизмы, несомненно, играют важную роль, так как поддержание ДД связывают с уменьшением вероятности пресинаптического высвобождения нейротрансмиттеров (Choi, Lovinger, 1997).

Другой аспект дофаминового "фильтра" может быть выявлен при анализе следующих наблюдений: а) стимуляция дофаминового входа в стриатум тормозит ориентировочные реакции, вызываемые звуковым сигналом (Crescimanno et al., 1998); б) пресинаптические D<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы ответственны за нарушения акустической стартл-реакции дофаминемиметиками (Wan et al., 1995); в) агонисты D<sub>2</sub>-рецепторов снижают спонтанную локомоторную активность (Franklin, Tang, 1995). На наш взгляд, все эти факты указывают на то, что дофаминовый "фильтр" может иногда способствовать установлению порога, недостижимого для некоторых стимулов, т. е. эти стимулы теряют способность проявляться конкретными реакциями.

## 6.6. Лимбико-моторная интеграция и проблема частного и целого

Лимбико-моторная интеграция — одна из функций, традиционно приписываемых стриатуму. Лимбическая и моторная части стриатума вовлечены почти что в параллельные функциональные нейроанатомические системы, контролирующие лимбические и моторные функции (Mogenson, 1987, с. 152). В серии исследований, выполненных Кимурой, Грейбил и их сотрудниками, было выявлено наличие в стриатуме холинергических интернейронов, которые постепенно в процессе выработки классического условного рефлекса приобретают способность к высококоординированной реакции в ответ на предъявление условнорефлекторного стимула (Kimura et al., 1984; Aosaki et al., 1994a, 1995). Эти тонически активные нейроны (ТАН) локализируются либо в матриксе, либо на границе между стриатумами и матриксом, и без обучения их активность никак не связана с моторной деятельностью. После обусловливания их активность резко тормозится при предъявлении условнорефлекторного стимула. Приобретенные реакции ТАН зависят от дофаминергической иннервации и исчезают при истощении запасов дофамина в стриатуме (Aosaki et al., 1994b).

На основе экспериментальных данных было высказано предположение, что ТАН служат для передачи сигнала из стриосом в матрикс, а также для пространственно-временной интеграции нейронов матрикса (Graybiel, 1994, 1998). Тормозные эффекты большого числа ТАН "обнуляют" активность матрисомальных нейронов одновременно на протяжении всего стриатума. Такие высокосинхронизированные влияния способны решить проблему частного и целого в нейробиологии (Graybiel, 1994, 1998). В разные моменты проекционные нейроны стриатума находятся в состояниях активации и покоя, против чего и направлен синхронизирующий, "обнуляющий" сигнал. Таким образом, когда воздействуют стимулы, распознаваемые ГМ<sub>м</sub> информация, имеющая отношение к целостному координированному моторному действию, собирается воедино несмотря на то, что отдельные куски этой информации могут быть распределены по разным удаленным друг от друга модулям стриатума.

Хотя ТАН находятся в матриксе, нейроны в стриосомах, видимо, также получают проекции от ТАН. Важно то, что стриосомы богаты мускариновыми местами связывания, и поэтому можно предполагать, что холинергические ТАН оказывают тоническое тормозное влияние на проекционные нейроны стриосом, так же как и тоническое возбуждающее влияние на нейроны матрикса. Как следствие, можно допустить наличие двух тесно связанных альтернативных механизмов активации проекционных нейронов стриосом (т. е. ГМ<sub>л</sub>) глутаматергическими стимулами. Увеличение концентрации глутамата вызовет пресинаптическое высвобождение дофамина, который, действуя через пресинаптические B<sup>2</sup>-рецепторы, ослабит м-холинергический контроль над ГМ<sub>л</sub> и облегчит прямые возбуждающие эффекты глутамата на ГМ<sub>л</sub>.

## 6.7. Ожидание "награды" и "запускающий механизм"

Конечный результат взаимодействия дофамина и глутамата на уровне гностических модулей стриатума — приобретение этими нейронами способности реагировать избирательно только на определенные наборы стимулов. Когда это избирательное реагирование достигнуто, предъявление стимула распознается нейронами ГМ<sub>л</sub>, посылающими активирующий сигнал в ВТО, ПФК и любую другую область мозга, которая может играть роль механизма, "предсказывающего" получение организмом "награды". В то же самое время ГМ<sub>л</sub> "обнуляют" активность тонически активных нейронов, что в свою очередь снижает активность нейронов ГМ<sub>с</sub> (за счет устранения возбуждающих холинергических влияний). Ввиду того что ГМ<sub>с</sub> являются тормозными ГАМКергическими нейронами и посылают эфферентные проекции в вентральную тегментальную область (ВТО), торможение этих нейронов посредством сигнала "перезапуска" от тонически активных нейронов устраняет тормозные влияния на ВТО, что еще более усиливает возбуждение нейронов ВТО, производимое ГМ<sub>л</sub>.

Следует подчеркнуть, что только после того, как активность порогового количества ТАН ("критическая масса") тормозится нейронами ГМ<sub>л</sub>, ТАН вызывают координированное торможение собственной активности и, как следствие, "обнуляют" активность нейронов матрикса. Сказанное находится в полном соответствии с принципом кооперативности как одним из принципов работы ГМ. Кроме того, это означает, что тоническая активность холинергических интернейронов стриатума может отчасти поддерживаться возбуждающими связями между этими нейронами. Следовательно, "обнуление" активности ТАН является следствием тормозных ГАМК-ер-

гических влияний от  $GM_d$ , а также результатом постепенной потери возбуждающих связей между нейронами ТАН.

Следующий шаг — распознавание "стимула" (точнее — его сигнального компонента) нейронами  $GM_m$ , которые активируются, выдают сигнал в области моторного контроля и посылают тормозные влияния на ВТО. Угнетение активности ВТО ослабляет дофаминергический вход в стриатум и тем самым может способствовать стиранию памятных следов, отраженных в гностических модулях. Как уже указывалось, роль дофамина состоит как в "фильтрации" входного сигнала (поступающего через глутаматергические проекции), так и в сохранении и воспроизведении долговременных изменений в гностических модулях. Ослабление дофаминергической иннервации ГМ дает прямо противоположный эффект, т. е. усиливает входной сигнал (пресинаптический эффект), но ослабляет сохранение и воспроизведение приобретенной информации (постсинаптический эффект). Тем самым создаются условия для низкочастотной депрессии потенцированного сигнала (Voronin, 1989). Известно, что низкочастотная депрессия исчезает по прошествии длительных периодов без стимуляции, что позволило предположить, что это явление может быть базисным механизмом поведенческого угашения (см. ниже).

Таким образом, функция групп нейронов, предвещающих получение "награды" (Schultz, 1997; см. ниже обсуждение роли нейронов ПФК), заключается в том, чтобы способствовать образованию связей "стимул-реакция", когда организм получает нечто, чего не ожидал, и угнетать связи "стимул-реакция", если организм не получает ожидаемого. Отсутствие изменений в активности этих нейронов в ответ на ожидавшуюся награду (рис. 6.1 Б) отражает противоположные, взаимоустраниющие влияния функций "записи" и "стирания".

В полном соответствии с данными Шульца принудительная электрическая стимуляция ВТО вызывает высвобождение дофамина в вентральном стриатуме (безусловная/"неожидавшаяся" реакция), в то время как у крыс, обученных нажимать на педаль для получения электрической стимуляции ВТО, высвобождение дофамина в вентральном стриатуме наблюдается редко (Garris et al, 1999). Реакция организма (нажатия на педаль) препятствует высвобождению дофамина, вызываемому электрической стимуляцией. И наоборот, также в соответствии с предлагаемой моделью обнаружено, что самовведение кокаина вызывает высвобождение в вентральном стриатуме большего количества ацетилхолина, чем инъекции вещества, независимые от деятельности животного (Mark et al., 1999).

Принимая во внимание сказанное выше о функции нейронов ВТО и взаимодействии дофамина и глутамата в стриатуме, можно сделать заключение, что проекция из ВТО в стриатум — идеальный кандидат на роль "запускающего механизма". Обратимся к описанию характеристик "запускающего механизма", как было изначально предложено Miller (1963). Роль "запускающего механизма" заключается в том, чтобы "усилить текущее реагирование на предъявляемые стимулы и закрепить следы недавней активности таким образом, что чем больше активация "запускающего механизма", тем больше эффект" (Miller, 1963, с. 95).

## 6.8. "Запускающий механизм": дофамин или глутамат?

Одна из основных функций дофамина состоит в том, чтобы предоставить "вспомогательный" входной сигнал, который способен ускорить деполяризацию нейрональной мембраны, но который сам по себе не запускает реакцию. Между тем, сильного глутаматергичес-

кого сигнала может быть достаточно для запуска выученной реакции (например в условиях ослабленного дофаминергического входа в стриатум) и упрочнения определенных связей "стимул-реакция". Два важных следствия вытекают из этих рассуждений.

Во-первых, согласно экспериментальным данным, у мышей, лишенных D<sub>1</sub> дофаминовых рецепторов, можно выработать предпочтение места, ассоциированного с пищей, но не с наркотиками (Maldonado et al., 1997). В пресинаптической регуляции глутаматергических проекций участвуют не только V<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы (особенно у животных с "выключенными" генами, так как у них могут развиваться альтернативные механизмы). Учитывая это, а также то, что B<sub>1</sub>-рецепторы могут оказывать постсинаптическое действие (Franklin, Tang, 1995; и др.), не вызывает сомнений существование форм обучения зависимых и независимых от дофамина (см. также Di Chiara, 1995).

Во-вторых, стимулы, предвещающие получение "награды", активируют нейроны не только в ВТО, но и в других структурах, таких как ПФК. Иными словами, "запускающий механизм" не следует приравнивать к дофаминергическим нейронам ВТО. Напротив, последние можно рассматривать лишь в качестве одного из основных субстратов "запускающего механизма" в физиологических условиях (см. также Wise, Rompre, 1989).

ПФК и ВТО контролируют активность друг друга, что убедительно подтверждается отсутствием ауторецепторов (регулирующих импульсную активность и синтетические процессы) на терминалях проекций ПФК-ВТО (Iversen, 1995, с. 481). Нейроны ВТО тормозят активность нейронов ПФК (Pirot et al., 1992), а проекции из ПФК контролируют импульсную активность своего мезэнцефального "оппонента" (Overton, Clark, 1992).

Взаимодействие между глутаматом и дофамином имеет место сразу в нескольких структурах переднего мозга, при этом модуляция дофаминовой и глутаматной нейротрансмиссии в одном месте обычно находит отражение в других структурах (Iversen, 1995, с. 479). Лимбические структуры отдают проекции как в ПФК, так и в стриатум, а ПФК проецируется на стриатум и структуры вентральных отделов среднего мозга, которые в свою очередь влияют на ПФК и стриатум. Эти и многие другие факты следует принимать во внимание при интерпретации эффектов экспериментальных манипуляций в отдельно взятой структуре мозга. Дофаминовая система в стриатуме менее чувствительна к процедуре стрессирования, чем таковая в ПФК. Тем не менее разрушения ПФК увеличивают реагирование стриатума, что коррелирует с повышенной поведенческой реакцией на введение психостимулянтов после таких разрушений (Iversen, 1995, с. 481). Эти данные указывают на то, что проекции из ПФК в стриатум могут ограничивать высвобождение дофамина в стриатуме. Следовательно, торможение активности нейронов ВТО (например по сигналу от ГМ в стриатуме) усилит влияния ПФК на стриатум и еще больше подчеркнет условия для низкочастотной депрессии (см. выше) — кандидата на роль механизма угнетения памятных следов.

Баланс между различными структурами и между ПФК и ВТО необходим для выработки и экспрессии новых форм поведения, включая поиск и потребление наркотиков. Изменения как в ПФК, так и в ВТО могут быть достаточными для нарушения баланса. Например, повышенная экспрессия субъединицы глутаматных рецепторов GluR1 в ВТО проявляется сенситизацией к стимулирующим и подкрепляющим эффектам морфина (Carlezon et al., 1997). Однако следует помнить, что задействованы как минимум две нейротрансмиссионные системы (дофамин, глутамат) по меньшей мере в трех структурах (ВТО, ПФК и стриатум) и что поэтому экспериментальные

подходы, учитывающие лишь один тип рецепторов в одной нейроанатомической структуре, едва ли оправданы.

Тем не менее в последующем под "запускающим механизмом" мы будем подразумевать в основном дофаминергические проекции. Во-первых, на данный момент информации касательно других кандидатов еще недостаточно. Во-вторых, для каждой конкретной связи "стимул-реакция" различные сигналы (в рамках предлагаемой модели) по уровню специфичности делятся на два класса. Например, проекции из сенсорных, моторных, ассоциативных полей коры, а также лимбические проекции уникальны для каждой конкретной связи "стимул-реакция". Благодаря тесной ассоциации дофамина и глутамата специфическая информация о "стимулах" и "реакциях" может трансформироваться в менее специфическую активность "запускающего механизма". В-третьих, многочисленные теории и гипотезы приписывают условно-рефлекторной дофаминергической активности (как, например, на рис. 6.1) роль механизмов "побуждения" и сравнения ожидаемого с получаемым (Berridge, Robinson, 1998, с. 315). При создании предлагаемой модели подобные термины и категории не использовались, а изменения в активности "запускающего механизма" считались необходимыми для усиления или торможения выученных реакций.

## 6.9. Регуляция "запускающего механизма"

Активность "запускающего механизма" регулируется как эндогенными, так и экзогенными факторами. Эти факторы подразделяются на врожденные и приобретенные. Врожденные эндогенные факторы основываются на биологических потребностях (голод, жажда, половой и агрессивный драйв), циркадианных ритмах и других механизмах. Например, локомоторная активность крыс зависит от цикла "день-ночь", так же как и от гормональной секреции (Richter, 1927; Becker et al., 1984; и др.).

Врожденные экзогенные факторы включают в себя разнообразные стимулы, такие как боль, комфортные стимулы (например вкус сладкого), а также фармакологические средства, прямо или косвенно усиливающие дофаминергическую нейротрансдукцию (амфетамин, кокаин, героин и др.). Интересно, что экзогенные кортикостероиды и кортикостерон (медиатор стресса) активируют дофаминовые нейроны ВТО (Piazza et al., 1996) и подобно наркотикам самоввоятся лабораторными животными (Piazza et al., 1993; Broadbent et al., 1999).

Приобретенные факторы гораздо труднее разделить на экзогенные и эндогенные. С одной стороны, вторично-подкрепляющие (условнорефлекторные) стимулы, которые усиливают дофаминергическую передачу в стриатуме, несомненно, являются примером экзогенных приобретенных факторов. С другой стороны, некоторые виды социального стресса (например наблюдение сородича, подвергнутого физическому стрессу) сочетают в себе черты, присущие обеим категориям, и могут быть отнесены как к приобретенным, так и к врожденным факторам. Другой пример — поведенческая сенситизация, вызываемая повторными введениями многих наркотиков. Поведенческая сенситизация сопровождается гиперреактивностью дофаминовой системы и может сохраняться в течение длительных промежутков времени уже после того, как введение нейроактивного вещества прекращено.

"Запускающий механизм" можно также отрицательно модулировать, когда, например, снижен дофаминергический тонус или разрушены соответствующие струк-

туры мозга (например ВТО, ПФК). Важное замечание касается поведенческой депрессии, которая характеризуется гипоактивностью дофаминовой системы, а на уровне организма проявляется как полная противоположность эффектам дофаминопозитивных веществ (например психостимулянтов; D'Aquila et al., 1994; Willner, 1997). Похожее снижение дофаминового тонуса было обнаружено у зависимых животных, лишенных наркотика (Rossetti et al., 1992; см. также Diana et al., 1995). Абстинентный синдром многими рассматривается как важный фактор, инициирующий поиск наркотика, хотя влияние этого фактора не абсолютно и экспериментальные исследования не подтверждают ускорения выработки самовведения наркотика животными в состоянии абстиненции (Stewart et al., 1984; и др.). Возможно, что в отличие от хорошо контролируемых экспериментальных условий в реальной жизни существует большое количество трудно учитываемых факторов, которые ответственны за регулярное возобновление поведения, направленного на поиск и потребление наркотиков (например стимулы, ассоциированные с действием наркотика).

Наконец, очевидно, что описанные выше основные функции дофамина противоположны (фильтрация и амплификация), следствием чего является часто наблюдаемый двухфазный характер регуляции активности "запускающего механизма". Например, оперантная деятельность, поддерживаемая электрической стимуляцией дофаминергических проекций в вентральный стриатум, зависит от интенсивности стимуляции и активизируется при повышении интенсивности стимуляции. Однако при высокой интенсивности стимуляции инструментальная активность снижается. Схожие результаты получены при исследовании психостимулянтов, которые в низких и умеренно высоких дозах стимулируют, а в высоких дозах — нарушают различные аспекты поведения (Miczek et al., 1994; и др.). Двухфазность связи между интенсивностью стимуляции "запускающего механизма" и наблюдаемыми эффектами может объяснять обилие мало совместимых данных по нейрофармакологии мезолимбической системы.

## 6.10. Альтернативное подкрепление и адьюнктивное поведение

Нейроны мезокортиколимбической системы возбуждаются стимулами различного характера. К этим стимулам относятся практически все наркотики (Di Chiara, Imperato, 1988), стресс (Imperato et al., 1989; Piazza et al., 1996), а также стимулы, имеющие отношение к пище (Wilson et al., 1995), половому поведению (Wang et al., 1995a), агрессии (Hadfield, Milio, 1988) и материнскому поведению (Hansen et al., 1993). Следует заметить, что вследствие сочетания с безусловными раздражителями изначально нейтральные стимулы также могут приобретать способность активировать мезолимбическую систему (West et al., 1992; Young et al., 1998). Эти приобретенные свойства критически зависят от функционирования глутаматергической нейротрансмиссии (Saulskaya, Marsden, 1995).

Раз эффекты названных стимулов реализуются через общий "запускающий механизм", логично предположить, что они могут суммироваться или, наоборот, конкурировать при одновременном предъявлении. В табл. 6.1 представлены данные об эффектах различных стимулов и условий, для которых доказана способность активировать мезэнцефальные дофаминовые нейроны ("запускающий механизм").

Представим ситуацию, в которой имеются два конкурирующих набора стимулов. Оба набора стимулов специфичны в отношении вызываемых ими реакций. Такая си-

**Таблица 6.1. Эффекты избранных мотивационных категорий на поведение**

	Голод <sup>а</sup>	Половой драйв	Агрессив-ный драйв	Электр. стим. <sup>б</sup>	Психо-стимулянты <sup>г</sup>	Сенсити-зация <sup>д</sup>	Поиск наркотика <sup>е</sup>
Спонтанная локомоторная активность	↑ [1]	↑ [7]	↑ [13]	↑ [15]	↑ [22]	? [2]	↑ [32]
Поведение, подкрепляемое пищей	↑	↑ [8]	? [2]	↑ [16]	↑ [23]	↑ [28]	? [2]
Половое поведение*	? [2]	↑	↑ [14]	↑ [17]	↑ [24]	↑ [29]	? [2]
Агрессивное поведение*	↑ [3]	↑ <sup>б</sup> [9]	↑	↑ [18]	↑ [25]	? [2]	? [2]
Реакция самостимуляции	↑ [4]	↑ [10]	? [2]	↑ [19]	↑ [22]	↑ [30]	↑ [33]
Самовведение наркотиков	↑ [5]	↑ [11]	? [2]	↑ <sup>б</sup> [20]	↑ [26]	↑ [31]	↑ [34]
Моторные эффекты психо-стимулянтов	↑ [6]	↑ [12]	? [2]	↑ [21]	↑ [27]	↑ [22]	↑ [35]

<sup>а</sup> Для оценки эффектов жажды данных недостаточно, хотя можно было бы ожидать сходство эффектов этого драйва и голода.

<sup>б</sup> У сексуально рецептивных самок может наблюдаться угнетение агрессивного поведения (Lisk, Nachtigall, 1988; и др.) вследствие прямой регуляции дофаминовых нейронов эстрогенами (Sakamoto et al., 1993; и др.).

<sup>в</sup> Электрическая стимуляция ВТО или ПФК.

<sup>г</sup> Острое введение.

<sup>д</sup> Данные получены на животных, которым ранее (но не перед тестированием) вводили психостимулянты.

<sup>е</sup> Предъявление стимулов, ассоциированных с наркотиками.

\* Латентный период первой реакции.

<sup>3</sup> В стандартной оперантной камере, оборудованной двумя педалями, крысы имели свободный доступ одновременно к обеим педалям, нажатия на которые обеспечивали либо внутривенные инфузии амфетамина, либо электрическую стимуляцию мозга. Деятельность животного, направленная на получение подкрепления, усиливалась, когда доступен был только вид подкрепления (амфетамин или стимуляция; Wise et al., 1977).

I. Levitsky, Collier, 1968; Mistlberger, 1994. 2. Нет данных. 3. Adams et al., 1994; Thompson, Bloom, 1966. 4. Rolls, 1975. 5. Carroll, Meisch, 1984. 6. Cabeza de Vaca, Carr, 1998. 7. Richter, 1927. 8. Hinde, 1975, с 227. 9. Matsumoto-Oda, Oda, 1998; Taylor, 1976; Taylor et al., 1984. 10. Bless et al., 1997. II. Roberts et al., 1989. 12. Becker et al., 1982. 13. Вековищева-исоавт., 1998. 14. Yoshimura, Kimura, 1991; De Catanzaro et al., 1996. 15. Watanabe et al., 1998. 16. Trojnar, Staszewska, 1994. 17. Markowski, Hull, 1995. 18. Piazza et al., 1986. 19. Как следует из соотношения "интенсивность стимуляции — частота оперантной реакции". 20. Wise et al., 1977. 21. Ben-Shahar, Ettenberg, 1994. 22. DiChiara, 1995. 23. Skinner, Heron, 1937. 24. Agmo, Picker, 1990. 25. Miczek et al., 1994. 26. DeWit, Stewart, 1983. 27. Как следует из дозозависимого характера локомоторных эффектов психостимулянтов. 28. Taylor, Horger, 1999. 29. Fiorino, Phillips, 1999. 30. Robertson, Mogenson, 1979. 31. Horger et al., 1990. 32. Walter, Kuschinsky, 1989. 33. Беспалов, Звартай, 1992. 34. Davies, Smith, 1976. 35. Post et al., 1987.

туация не раз была предметом исследования в экспериментах по **альтернативному подкреплению** (Carrroll, Lac, 1993; и др.) и представлена схематически на рис. 6.6А. Например, нажатие на одну педаль камеры оперантного обусловливания приводит к получению пищи, в то время как нажатие на другую педаль приводит к получению внутривенной инфузии наркотика. Соотношение частот нажатия на одну и на другую педали будет зависеть от: а) относительной значимости того или иного компонента или набора стимулов (может неоднократно меняться за время одной экспериментальной сессии); б) относительной силы связей "стимул-реакция" (обозначены как "сигнал-реакция" на рис. 6.6).

Возможна еще и другая хорошо исследованная ситуация (рис. 6.6Б): наборы специфических стимулов представлены только для одного типа реакций. Если крыса нажимает на педаль для получения пищи и в какой-то момент пища перестает поступать (или поведение поддерживается переменным режимом пищевого подкрепления), животное может начать делать то, вероятность чего в нормальных условиях довольно мала (например нажимать на другую педаль для получения фармакологического вещества, атаковать другую крысу или муляж, лизать воздух и т. д.). Это широко распространенное явление называется **"поведение, вызванное режимом подкрепления"** (адьюнктивное поведение; Falk, 1971, 1977; табл. 6.1). В табл. 6.1 мы представили результаты только тех исследований, где не было сомнений по поводу одновременного предъявления наборов стимулов, специфичных для двух (и более) альтернативных стратегий поведения. Например, мы включили данные, показывающие, что голодные крысы приобретают навык самовведения наркотика быстрее, чем сытые (пища отсутствовала в экспериментальных камерах во время выработки самовведения; Carrroll, Meisch, 1984). Аналогично, сексуально рецептивные самки крыс демонстрируют вы-

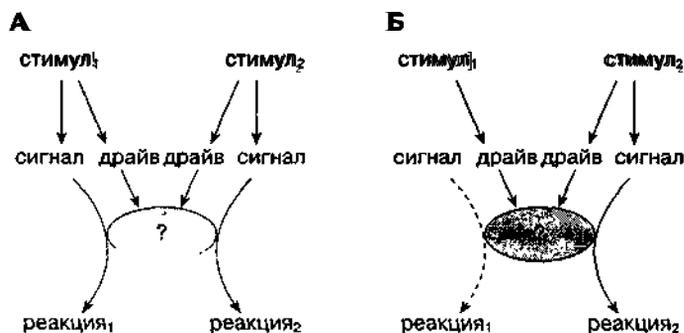


Рис. 6.6. Схематическое представление взаимодействия между двумя альтернативными стратегиями поведения. ? — гипотетический "запускающий механизм". Слева — два одновременно предъявленных набора стимулов вызывают два различных типа реакций. Эти стимулы конкурируют за общий "запускающий механизм", приводя в конечном итоге к кажущемуся снижению эффективности связей "стимул-реакция" для обоих видов поведения (альтернативное подкрепление). Справа — один из наборов стимулов неполноценен. Например, у голодного животного interoцептивная стимуляция достаточна, чтобы вызвать активацию "запускающего механизма", но недостаточна, чтобы вызвать моторную реакцию, если отсутствуют адекватные экстероцептивные стимулы (вид, запах еды и т. д.). Поэтому в такой ситуации облегчаются альтернативные поведенческие стратегии, такие как, например, питье (адьюнктивное поведение)

сокие уровни спонтанной локомоторной активности (Richter, 1927) в ситуации, где отсутствует партнер для спаривания. Можно привести еще много других примеров, свидетельствующих в пользу существования общего "запускающего механизма" у различных поведенческих реакций (например агрессия, вызванная болевой стимуляцией; некоторые "эмоциональные" реакции у животных, такие как виляние хвостом у собак при виде хозяина; поведение "ожидания").

Одна из особо интересных ситуаций — взаимодействие между первично- и вторично-подкрепленными реакциями. Предъявление вторично-подкрепляющих стимулов может либо конкурировать, либо суммироваться с первично-подкрепленными реакциями. В качестве примера подобного взаимодействия может служить условно-рефлекторная вкусовая аверсия (Carpell, LeBlanc, 1973; Riley et al., 1978). В этих экспериментах животные на протяжении нескольких дней получают на короткие интервалы времени доступ к сладкому питьевому раствору, после чего им вводят парентерально фармакологические вещества (например амфетамин или морфин). При заключительном тестировании такие животные пьют сладкий раствор в гораздо меньшем объеме, чем животные контрольных групп, которые получали растворитель вместо вещества. Подобные результаты традиционно интерпретируют как появление у сладкого вкуса аверсивных свойств вследствие ассоциации с аверсивными свойствами вещества. Как ни парадоксально, но данные, полученные с помощью этой методики, нередко являются единственными свидетельствами аверсивных свойств у того или иного вещества. Мы предполагаем, что это явление, по крайней мере отчасти, происходит вследствие конкуренции между питьем сладкого раствора и другим поведением (например локомоторной активностью), обусловленным введением вещества и запускаемым сладким вкусом. Таким образом, эксперименты по условной вкусовой аверсии отражают способность веществ (морфина, амфетамина и др.) активировать "запускающий механизм" в дополнение или вместо кажущегося "аверсивного" потенциала этих веществ.

Противоположные результаты получают, если повторные введения вещества сочетают с измеряемой реакцией. Например, если морфин вводить перед сеансом электрической самостимуляции мозга, через несколько сочетаний предъявление стимулов, ассоциированных с морфином, оказывает то же действие, что и сам морфин — снижение пороговой интенсивности стимуляции (Беспалов, Звартау, 1992). В табл. 6.1 такие данные представлены в графе "Поиск наркотика" для того, чтобы отразить роль ассоциированных с наркотиком стимулов, которые являются одной из основных движущих сил, направляющих поведение поиска наркотика.

## 6.11. Новизна стимулов

Теперь необходимо обсудить, что такое "новые стимулы" и чем они отличаются от "знакомых стимулов". Характерным свойством новых стимулов является способность вызывать ориентировочные реакции. Мы предполагаем, что новые стимулы — это такие стимулы, которые воспринимаются организмом как набор простых составляющих (обозначено как  $СС_{сд}$  на рис. 6.5). И наоборот, знакомые стимулы воспринимаются как единое целое (обозначено как  $СС_{комп}$  на рис. 6.5). Предъявление новых стимулов часто сопровождается вегетативными реакциями, что косвенно указывает на вовлечение лимбической системы. Очень важно, что как стриосомы

(лимбические компартменты), так и матрикс (сенсомоторные компартменты) получают проекции из коры головного мозга. Однако стриосомы получают проекции из глубоких слоев коры (неассоциативные слои), в то время как матрикс — из поверхностных (ассоциативных) слоев сенсорной коры (Gerfen, 1990). После предъявления нового стимула начинается обработка этого сигнала (точнее, набора сигналов) в коре. Со временем исходящий из коры поток информации постепенно смещается из глубоких слоев в поверхностные слои. Соответственно, количество информации, получаемое стриосомами, постепенно снижается.

В предыдущих разделах было введено представление об одной из возможных функций синхронизирующего сигнала, посылаемого от ТАН к ГМсм. В этом разделе мы можем предложить еще одну возможную роль угнетения ГМсм сигналом от ТАН. "Обнуление" ГМсм устраняет тормозные влияния на холинергические нейроны в ядре Мейнерта и безымянной субстанции, что в свою очередь увеличивает высвобождение ацетилхолина в коре (рис. 6.5).

Мы предполагаем, что этот холинергический сигнал служит для того, чтобы предотвратить или обратить уже совершенное смещение источника исходящей информации из глубоких в поверхностные слои коры (рис. 6.7). Иными словами, холинергический сигнал помогает сохранить "новизну" сигнальных свойств предъявляемого стимула и обеспечивает распознавание этого стимула лимбическими ГМ при следующем предъявлении этого стимула. Следует отметить, что ТАН "обнуляют" активность нейронов ГМсм при предъявлении либо "новых стимулов", либо вторично-подкрепляющих (условнорефлекторных) стимулов. Для любого вновь предъявляемого стиму-

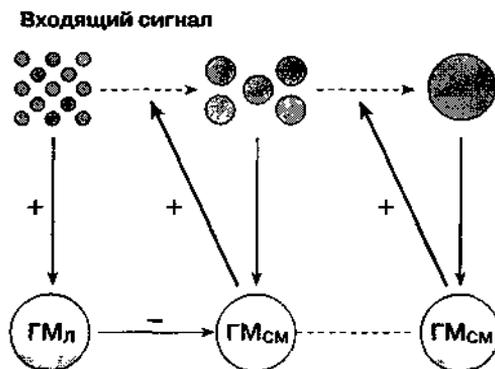


Рис. 6.7. Схематическое представление механизма сохранения "новизны" сигнального компонента стимула при формировании и поддержании реакции. При предъявлении стимула ("входящий сигнал") сначала анализируется организм как набор индивидуальных компонентов (маленькие кружки). Впоследствии этот анализ постепенно превращается в композитный анализ, т. е. анализ стимула как единого целого (отражено увеличением диаметра кружков). В разные моменты после предъявления стимула нейроанатомические субстраты анализа "входящего сигнала" проецируются на разные гностические модули. ГМ<sub>см</sub> способствует переходу "входящего сигнала" в состояние "единое целое". Торможение нейронов ГМ<sub>см</sub> при возбуждении ГМ<sub>л</sub> оказывает противоположное влияние. Таким образом, если предъявление нового стимула сопровождается достаточно сильной активацией ГМ<sub>л</sub>, "новизна" этого стимула сохранится до следующего предъявления

ла исключительно важно, будет ли этот стимул "запомнен" на уровне ГМл- Информация о новых стимулах имеет большие шансы для сохранения (запоминания) в условиях повышенной дофаминергической иннервации (например биологическая потребность) и/или при надпороговой интенсивности стимула (принцип кооперативности).

Что касается вторично-подкрепляющих стимулов, то даже после значительного количества предъявлений (в сочетании с безусловными раздражителями) эти стимулы по-прежнему активируют ГМ<sub>л</sub>, так как каждое предъявление в конечном итоге ведет к "обнулению" активности нейронов ГМ<sub>см</sub>, вызываемому ГАН, и облегчению холинергического входа в кору. Таким образом, несмотря на повторные предъявления вторично-подкрепляющих стимулов, организм реагирует на них как на новые стимулы, проецирующиеся на ГМ<sub>л</sub> и способные их активировать.

## 6.12. Основные поведенческие феномены в свете предлагаемой модели

Поведенческие явления, обсуждаемые в этой главе, могут иметь более чем один механизм, и в этих механизмах могут участвовать процессы, которые по тем или иным причинам здесь не описаны или вообще еще не открыты. Один из таких механизмов — временная кинетика фосфорилирования белка CREB, которая может быть одним из основных пунктов конвергенции во взаимодействии глутамата и дофамина. С одной стороны, относительно непродолжительное приложение дофамина или повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  (например посредством ионотропных глутаматных рецепторов) оказывают похожие стимулирующие влияния на фосфорилирование CREB (Liu, Graybiel, 1998a,б). С другой стороны, при пролонгированном применении эффекты дофамина и  $Ca^{2+}$  скорее противоположны (Liu, Graybiel, 1998a,б; см. также Halpain et al., 1990). Интерпретация этих данных требует дополнительных исследований роли отдельных субъединиц глутаматных рецепторов и временной кинетики их активации.

Предлагаемая модель может быть применена для объяснения разнообразных поведенческих феноменов. Для краткости основное внимание будет уделено наиболее важным явлениям, которые помогают раскрыть смысл модели. Следует подчеркнуть, что при работе над настоящей моделью мы строго придерживались мнения о специфическом родстве и сходстве условных и безусловных реакций (см. также Mackintosh, 1974, с. 100).

### 6.12.1. Угашение

Хорошо известно, что приобретенные реакции постепенно исчезают, если их не подкреплять. Способность "запускающего механизма" (точнее, самой реакции) угнетать связь "стимул-реакция" лежит в основе этого явления. К угнетению связи "стимул-реакция" приводит понижение дофаминергической иннервации стриатума, что полностью согласуется с данными о замедлении угашения под влиянием дофаминопозитивных веществ (например амфетамина; Hill, 1970). В целом, угашение замедляется при применении любых средств и стимулов, способных активировать "запускающий механизм", таких как вторично-подкрепляющие стимулы (Bugelski, 1938). В то же время дофаминонегативные вещества подавляют предпочтение и потребление "на-

град" (например сладкого питьевого раствора) тем же образом, что и снижение удельной ценности самой "награды" (Wise, 1982; Wise, 1985; Schneider et al., 1990).

Есть еще один аспект феномена угашения, который нельзя не обсудить. Хорошо известно, что вскоре после создания условий для угашения наблюдается краткосрочная активация выученного поведения (того, которое должно угаснуть; Pickens, Harris, 1968; и др.). Для крысы, обученной для получения пищевого подкрепления нажимать на педаль в стандартной камере оперантного обусловливания, можно легко изменить условия эксперимента таким образом, чтобы за нажатиями на педаль больше не следовало пищевого подкрепления. Несмотря на то что животное больше не получает пищу, реакция сама по себе запускает ряд стимулов, которые могут обладать вторично-подкрепляющими свойствами (например звук нажатия на педаль, свет стимульных лампочек, специфическая проприоцептивная стимуляция и т. д.). Очевидно, что подобные вторично-подкрепляющие стимулы могут быть ответственными за поддержание ранее выученного поведения в течение некоторого времени при "неподкреплении" (угашении) этой реакции. В нормальных условиях вторично-подкрепляющие стимулы служат для обеспечения выполнения порой весьма длинного каскада действий (типичная ситуация: нажатие на педаль - • приближение к кормушке — • еда). Тем временем, если животному не дают пищевого подкрепления, поведенческая цепь (вернее, та ее часть, которая доступна для наблюдения) сокращена до начальных ее компонентов. Таким образом, временное увеличение частоты поведенческой реакции (нажатий на педаль) представляется тождественным явлению "поведения, вызванного режимом подкрепления" (см. выше).

В рамках предлагаемой модели поведенческая реакция сама по себе способна уменьшать активность "запускающего механизма". Точнее, реакция сопровождается снижением дофаминергической иннервации стриатума, уменьшением фильтрации поступающих из коры и лимбических структур сигналов, что в свою очередь может выразиться как повышение эффективности стимулов, присутствующих в данной ситуации. Интересно, что антагонисты дофаминовых рецепторов в низких дозах оказывают такое же влияние на частоту приобретенной реакции, как и условия угашения — начальное краткосрочное повышение с последующим снижением (Yokel, Wise, 1975, 1976).

Угашение — одно из основных явлений, определяющих и направляющих поведение, — присутствует даже тогда, когда, казалось бы, условий для угашения нет. Примерами таких ситуаций могут служить выработка новой реакции (то, что называют "общей адаптацией", селективное угашение реагирования на незначимые, фоновые стимулы новой экспериментальной ситуации), эксперименты по дифференцировке и др. (Mackintosh, 1974, с. 14-15). В традиционной терминологии не учитываются различия между "острой" (несколько сеансов подряд) и "хронической" (сеансы угашения отделены значительными промежутками времени) формами угашения. Угашение протекает медленнее, если интервалы между сеансами угашения достаточно длинные (например 24 ч) (Mackintosh, 1974, с. 13). Предлагаемая нами модель позволяет объяснить эти данные и выявляет еще одну важную характеристику угашения.

Выше уже отмечалось (рис. 6.3), что ассоциативная связь "стимул-реакция" не проявляется действием, пока ее сила не достигнет определенного порогового уровня. Можно утверждать, что, так же как и для фазы выработки новой реакции, существует пороговый уровень угашения (точнее, торможения связей "стимул-реакция", вызываемого реакцией). Частые сеансы угашения с большей вероятностью и скорее дос-

тигнут порогового уровня. Кроме того, не следует забывать, что при "хроническом" угашении возможно "спонтанное восстановление".

Способность реакции угнетать связи "стимул-реакция" согласуется с наблюдениями, подтверждающими, что приобретаемая реакция является последней в цепи поведенческих актов, вызванных стимулом. Это утверждение — ключевое для понимания механизмов "обратного обусловливания", равно как и для понимания других аналогичных явлений. Например, при использовании ударов электрического тока умеренной интенсивности в качестве условного раздражителя, предвещающего получение пищи, безусловная реакция на электрошок тормозится до тех пор, пока слюноотделение не остается единственной реакцией, вызываемой электрошоком (Павлов, 1952, с. 29; см. также Mackintosh, 1974, с. 110-111).

### 6.12.2. Латентное торможение

Феномен латентного торможения (одна из форм внутреннего торможения по Павлову) заключается в том, что выработка условнорефлекторной реакции протекает медленнее или совсем не протекает, если в качестве условного раздражителя используют стимул, ранее уже предъявлявшийся вне сочетания с безусловным раздражителем. Латентное торможение можно рассматривать как одно из проявлений "габитуации" (привыкания). Например, если крысу поместить в новую обстановку, набор новых обстановочных стимулов запускает (по тому же принципу, что и для воспроизведения приобретенных реакций) врожденную последовательность моторных действий, которую обычно называют исследовательским поведением. Рано или поздно эта моторная деятельность угасает (см. выше), новые связи "стимул-реакция" не устанавливаются. Когда "реакция" угасает (т. е. больше не наблюдается), возбуждающие холинергические проекции в кору головного мозга ослабевают и "новые" стимулы превращаются в "знакомые" (привычные). Такое объяснение имеет косвенное подтверждение. Согласно экспериментальным данным, психостимулянты (кокаин, амфетамин) повышают концентрацию ацетилхолина в коре (Day et al., 1997) и предотвращают латентное торможение (Schmajuk et al., 1998).

Введение фармакологических средств может противодействовать привыканию (габитуации). Эффект "дизгабитуации" заключается в исчезновении привыкания при предъявлении нового стимула значительной интенсивности (Thompson, Spencer, 1966; Groves, Thompson, 1970; Mackintosh, 1987). Согласно предлагаемой модели, эффект "дизгабитуации" является следствием способности нового стимула менять функциональную значимость ранее угашенного стимула, т. е. переводить его из состояния "знакомый стимул" обратно в состояние "новый стимул". Такой подход должен помочь понять, почему латентное торможение иногда трудно продемонстрировать для выработки реакций, обусловленных введением фармакологических средств (Ahmed et al., 1996).

### 6.12.3. Рефлекс на запаздывание

Экспериментальный пример этого явления схематически представлен на рис. 6.1. Согласно предлагаемой модели, при каждом предъявлении (новый) стимул активирует кортикальные проекции в стриатум. Однако как уже отмечалось, паттерн актив-

ности этих проекций не постоянен во времени. Каждое предъявление стимула запускает переход из состояния "новый стимул" в состояние "знакомый стимул". Этот переход происходит постепенно и является относительно необратимым, если за предъявлением стимула не следуют "обнуление" и "перезапуск" активности нейронов ГМ<sub>СМ</sub>, которые препятствуют этому переходу. Таким образом, в разные моменты времени после предъявления стимула ГМ<sub>СМ</sub> получают различные паттерны входящей информации (например из коры). В соответствии с принципом специфичности входа (см. гл. 6.3), выученная реакция произойдет в тот момент, когда ГМ<sub>СМ</sub> распознают специфический паттерн, соответствующий этой реакции.

#### 6.12.4. Внешнее (латеральное) торможение

Внешнее (латеральное) торможение выученной реакции наблюдается при предъявлении незнакомого стимула достаточной значимости и интенсивности. Мы попытаемся объяснить это явление в рамках предлагаемой модели. Для этого потребуются дополнительные комментарии по поводу роли ГМ<sub>Л</sub>.

Как известно, стриосомы посылают эфферентные проекции в черную субстанцию (*pars compacta*), которая в свою очередь дает дофаминергические проекции в моторные области стриатума (рис. 6.8). Мы предполагаем, что стимул, вызывающий внешнее торможение, как и любой другой незнакомый стимул, активирует ГМ<sub>Л</sub>, снижает дофаминергическую иннервацию моторных отделов стриатума и тем самым нарушает воспроизведение выученной поведенческой последовательности. Такое объяснение согласуется с традиционными взглядами на механизмы внешнего торможения (Mackintosh, 1974, с. 16).

Недавно было высказано предположение, что одной из функций стриатума является "разбиение" поведения на модули, состоящие из отдельных элементов, актов, поз (Graybiel, 1998; см. также Pellis et al., 1993). Вероятно, инициация и автоматическое воспроизведение каждого модуля поведения опосредованы различными отделами стриатума. Это предположение подтверждается разделением стриатума на лимбические (вентральные) и моторные (дорсальные) отделы. Предлагаемая модель объясняет

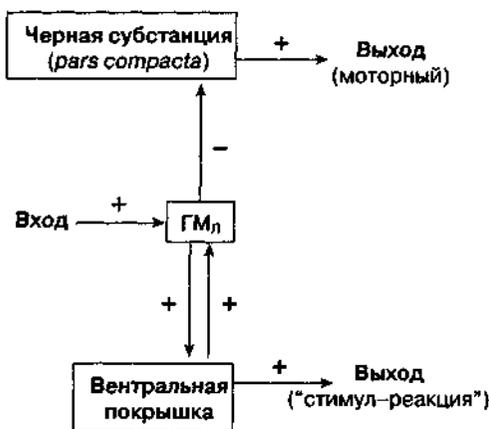


Рис. 6.8. Схематическое представление механизмов, лежащих в основе внешнего торможения (объяснение в тексте)

работу вентральных отделов стриатума. Дорсальные отделы обеспечивают автоматическое исполнение поведенческих модулей. Соответственно, вентральные и дорсальные отделы стриатума иннервируются различными популяциями мезэнцефальных дофаминергических нейронов (ВТО и ЧС). Функция стриатума, связанная с "разбиением" поведения на отдельные модули, призвана разрешить трудности, возникающие, когда механистическая нейробиологическая или поведенческая модель используется для анализа единичных стимулов и реакций, искусственно выхваченных из контекста более или менее постоянного "потока" поведения (Schoenfeld, 1972).

Растормаживание — еще одно явление, которое, возможно, тесно связано с внешним торможением. Когда внешний стимул предъявляют во время сеанса угашения ранее выученной поведенческой реакции, амплитуда этой реакции может достоверно возрасти. Растормаживание также наблюдается в процессе привыкания (габитуации) и критически зависит от интенсивности и новизны "растормаживающих" стимулов (Mackintosh, 1974, с. 16, 38). В рамках предлагаемой модели феномен растормаживания следует рассматривать как особый случай взаимодействия двух альтернативных связей "стимул-реакция" — той, которая ранее была выучена, и другой, которая соответствует врожденной ориентировочной реакции на новый стимул (см. выше).

#### 6.12.5. Избирательность образования связей "стимул-реакция"

Уже в ранних работах И. П. Павлова (Павлов, 1952, с. 56, 141) говорилось о том, что стимулы разной модальности отличаются друг от друга по их способности служить в качестве условных сигналов. Было неоднократно подтверждено, что "обуславливаемость" стимулов зависит также и от характера безусловного раздражителя (Mackintosh, 1974, с. 42, 52, 68; Revusky, 1984; см. также Miller et al., 1990). Типичный пример был приведен в гл. 2, где обсуждался вопрос о выработке условной ноцицептивной реакции на морфин.

Стриарные модули получают проекции из многих областей мозга. Эти проекции организованы таким образом, что каждый модуль является мишенью для нескольких областей. Ранее уже подчеркивалось, что представляется маловероятным существование гностического модуля в стриатуме, способного реагировать на все индивидуальные компоненты стимулов, которые за очень редким исключением являются наборами элементарных составляющих. Аналогично, можно предположить, что для некоторых стимулов и реакций образование связи происходит не будет ввиду отсутствия гностического модуля в стриатуме, который бы получал проекции из областей мозга, соответствующих этим конкретным стимулам и реакциям. Экспериментальные данные подтверждают это предположение. Например, тонически активные холинергические интернейроны стриатума, которые приобретают способность к координированной активности вследствие выработки поведенческой реакции, могут быть разделены на несколько категорий в зависимости от модальности стимулов, вызывающих приобретенную реакцию (Aosaki et al., 1995).

### 6.13. Регуляция активности гностических модулей

Активность гностических модулей зависит от большого количества факторов. Зная основные принципы нейрохимической организации стриатума, можно выделить несколько основных факторов, влияющих на эффективность процедуры формирова-

ния или на воспроизведение новых поведенческих реакций. Фармакогенная модуляция активности гностических модулей может быть направлена практически на любой компонент предлагаемой функциональной модели. Для удобства обсуждения следует разделить нейрхимические механизмы на две группы.

1. Активность ГМ может меняться при применении фармакологических веществ, ослабляющих или стимулирующих дофамин-, глутамат-, ГАМК- или холинергическую нейротрансмиттерные системы. В большинстве случаев вещества, стимулирующие эти нейромедиаторные системы, должны способствовать выработке и/или воспроизведению новых реакций. Можно ожидать, что антагонисты этих рецепторных систем будут оказывать противоположное действие.

Согласно предлагаемой модели, улучшение формирования связей "стимул-реакция" будет происходить под влиянием факторов, способствующих сохранению памятного следа в лимбических и сенсомоторных ГМ. Это может быть достигнуто посредством (рис. 6.9): а) усиления входного сигнала (например при усилении высвобождения глутамата и дофамина или увеличении стимуляции постсинаптических глутаматных и дофаминовых рецепторов); б) снижения "шума" в каналах входящей информации (например при стимуляции пресинаптических  $V_2$ -дофаминовых рецепторов, расположенных на глутаматергических проекциях); в) облегчения процессов, ведущих к достижению холинергическими интернейронами "критического" уровня (см. гл. 6.6; например при активации постсинаптических ГАМК-рецепторов).

Один из наиболее интересных примеров действия этого принципа связан с модуляцией ГАМК-ергической системы. Ранее уже не раз отмечалось, что зависимость от ГАМК-миметиков (например бензодиазепинов) довольно трудно понять ввиду того, что ГАМК — тормозный медиатор. ГАМК-миметическая активность должна была бы приводить в целом к снижению нейронной активности в мезолимбической системе (например вследствие усиления ГАМК-ергических проекций из стриатума в ВТО). Однако согласно предлагаемой модели, активация ГАМК-ергических ГМ<sub>л</sub> тормозит ТАН, которые "обнуляют" активность ГМ<sub>см</sub>. Последний этап является непременным условием для четкой фиксации (сопряжения) входящих сенсорных и моторных стимулов. Инициация этого "обнуляющего" сигнала от ТАН зависит отчасти от того, достигла ли критического уровня активность тормозных ГАМК-ергических ГМ<sub>л</sub>.

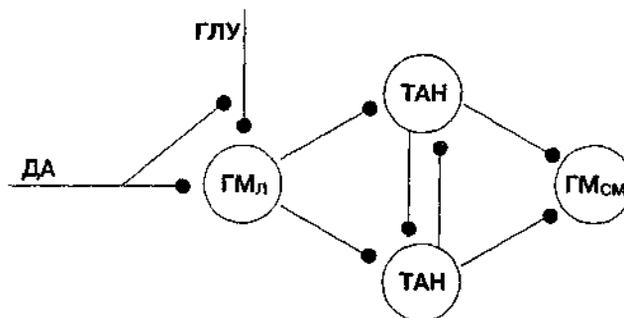


Рис. 6.9. Схема, поясняющая возможные пути модуляции активности гностических модулей стриатума. ДА — дофамин, ГЛУ — глутамат, ГМ<sub>л</sub> и ГМ<sub>см</sub> — лимбические и сенсомоторные гностические модули, ТАН — тонически активные нейроны. Объяснения в тексте

Таким образом, ГАМК-позитивные вещества могут способствовать достижению этого критического уровня.

Надо заметить, что для оптимального функционирования любая система должна находиться в равновесии. Кроме того, не следует забывать, что все физиологические системы имеют значительный запас прочности в виде положительной и отрицательной обратной связи. Следовательно, избирательное влияние на ту или иную функцию системы возможно лишь в определенных пределах, накладываемых этими гомеостатическими механизмами. Данное положение ярко иллюстрируют эксперименты с психостимулянтами (дофаминомиметики), которые в низких дозах стимулируют половое и агрессивное поведение (Agmo, Picker, 1990; Miczek et al., 1994), повышают вторично-подкрепляющие свойства различных стимулов (Killcross et al., 1997). В то же время эти вещества в высоких дозах оказывают обратное действие (Miczek et al., 1994).

Подобных примеров можно привести большое количество, но вывод остается неизменным — фармакологический анализ нередко затруднен ввиду бифазности действия инструментов исследования, многообразия подтипов рецепторов, различий в пространственном распределении этих подтипов даже в пределах одной области мозга (Krebs et al., 1991; и др.) и т. д. Именно по этой причине результаты исследований, посвященных функционированию таких сложноорганизованных систем, как стриатум, полны противоречий. Это еще раз подчеркивает необходимость единого многоуровневого подхода к анализу таких систем.

2. Помимо глутамата, ГАМК, дофамина и ацетилхолина, в стриатуме существует еще целый ряд нейротрансмиссерных и нейромодуляторных систем, влияющих на выработку и воспроизведение поведенческих реакций (например соматостатиновые интернейроны в матриксе; Chesselet, Graybiel, 1986). Изменения в уровне фосфорилирования белка CREB, запускаемые при непосредственном взаимодействии глутамата и дофамина, окажут влияние на экспрессию различных генов, содержащих CRE (элемент, связывающий цАМФ), таких как ген продинорфина (Liu, Graybiel, 19986).

Все многочисленные рецепторные системы в стриатуме участвуют в регуляции процессов памяти и обучения, точнее, тех их форм, которые зависят от стриатума (Graybiel, 1990). Изменения, вносимые этими системами, скорее всего, локализуются на разных уровнях, что соответствует различиям в экспериментальных условиях, при которых эти изменения выявляются. Особенно важно то, что эти изменения могут не быть сопряжены напрямую с дофаминергической системой, а включаются на этапах, следующих за активацией дофаминовых рецепторов, т. е. находятся "ниже по течению". Например, уже давно предполагают существование в вентральном стриатуме двух механизмов поведенческой стимуляции, осуществляемой опиатными агонистами — V,-дофаминзависимого и независимого (Di Chiara, 1995, с. 106).

## 6.14. Идеальная экспериментальная модель для анализа вклада глутаматергической системы в формирование аддиктивного поведения

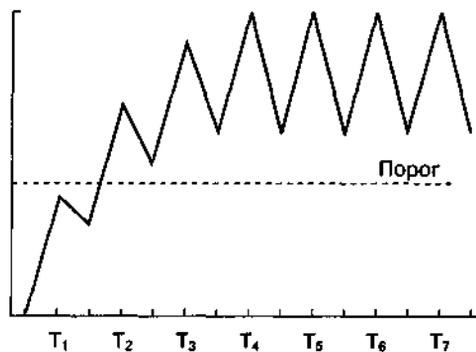
Механизм образования связей типа "стимул-реакция", предложенный выше, может быть использован для фармакологического анализа различных форм патологического поведения и, в первую очередь, аддиктивного поведения. Основным положением

описанной гипотезы является противоположное влияние стимула и реакции на связь "стимул-реакция" (рис. 6.10).

Представим гипотетическую ситуацию, в которой угнетающие влияния реакции по какой-то причине отсутствуют. Организм подвергается неоднократному воздействию стимула, и при этом сила связи "стимул-реакция" постоянно растет до некоторого физиологического (точнее, физического) предела. В каких же ситуациях может отсутствовать угнетающее влияние реакции? Напрашивается самый простой ответ: очевидно, в тех случаях, когда отсутствует сама реакция. Такая ситуация на первый взгляд кажется невозможной, так как если связь "стимул-реакция" уже выработана, то каждое предъявление стимула будет сопровождаться реакцией.

Уже подчеркивалось, что любое поведение представляет собой относительно непрерывную последовательность более простых дискретных составляющих (рис. 6.11). Функция стриатума состоит в том, чтобы обеспечить автоматическое выполнение каждого из этих модулей "стимул-реакция".

При формировании нового поведения (например нажатия на педаль для получения пищевого подкрепления) рано или поздно стимулирующие влияния "стимулов" или тормозные влияния "реакции" уравниваются для каждой связи "стимул-реакция" (рис. 6.10). Возможна такая ситуация, в которой для последней, завершающей поведенческую цепь реакции нет соответствующих условий. Например, животное находится в обстановке, в которой ранее получало этанол в виде питьевого раствора. Однако поилка с раствором этанола отсутствует. Обстановочные стимулы соответствуют ранее выработанной связи "стимул-реакция", где "реакция" — пить этанола. Так же как и для этапа формирования нового поведения, отсутствует баланс между "стимулом" и "реакцией", т. е. баланс между противоположными влияниями "стимула" и "реакции" на "запускающий механизм". Иными словами, существуют условия для гиперактивации "запускающего механизма".



**Рис. 6.10.** Сила связи "стимул-реакция": динамика в процессе обучения. Стимул и реакция оказывают противоположные влияния на связь "стимул-реакция" (облегчение и торможение, восходящие и нисходящие отрезки, соответственно). В отличие от эффектов "стимула", амплитуда которых постоянна, тормозные влияния "реакции" постепенно повышаются при повторных сочетаниях "стимула" и "реакции" (обозначены как  $T_1$ - $T_7$ ). Формирование новой связи "стимул-реакция" происходит до тех пор, пока стимулирующие влияния "стимула" или тормозные влияния "реакции" не будут уравновешены

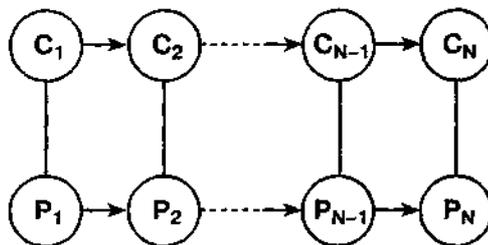


Рис. 6.11. Схематическое представление поведения как относительно непрерывной последовательности дискретных составляющих. "Потоку" поведения ("реакции", P) соответствует последовательность стимулов, воздействующих на организм (C)

Исходя из нейрохимической организации "запускающего механизма" и связей "стимул-реакция", можно сделать следующие выводы. Во-первых, гиперактивация "запускающего механизма" будет как минимум отчасти отражаться в гиперактивности дофаминергической мезолимбической системы. Во-вторых, содержание животного в описанных условиях должно также сопровождаться активацией глутаматергических проекций в стриатум.

Длительная, повторяющаяся гиперактивность дофаминергической системы имеет следствием развитие сенситизации, в механизмах которой активно участвует глутаматергическая передача (см. гл. 5.4). Сенситизация может стать основой кажущегося упрочнения связи "стимул-реакция" (для поведения, направленного на питье этанола) в результате содержания животного в описанных условиях.

На настоящий момент уже имеются некоторые экспериментальные свидетельства, подтверждающие высказанные предположения. В ряде лабораторий были выполнены эксперименты, в ходе которых установлено, что после нескольких дней или недель содержания животного в условиях лишения ранее доступного питьевого раствора наркотика (этанол, амфетамин) уровень потребления этого вещества значительно повышается (рис. 6.12; Wolffgramm, 1990; Heyne, 1996; Holter et al, 1998; Heyne, Wolffgramm, 1998; Spanagel, Holter, 1999).

Представленные результаты не привлекли широкого внимания, так как отсутствует четкое понимание механизмов этого постабстинентного повышения уровня потребления наркотика. Исходя из модели обучения типа "стимул-реакция", предложенной в этой главе, следует, что во время периода абстиненции животное подвергается непрерывному воздействию стимулов, ранее вступивших в ассоциативную связь с поведением, направленным на питье этанола. Активирующее действие этих стимулов на "запускающий механизм" не было уравновешено тормозными влияниями самой поведенческой реакции и со временем привело к сенситизации "запускающего механизма".

Гиперактивность глутаматергических проекций в стриатум во время периода абстиненции дает основания предполагать, что блокада глутаматных рецепторов могла бы предотвратить постабстинентное повышение уровня потребления наркотика. Действительно, предварительные данные указывают на эффективность антагониста NMDA-рецепторов мемантина при введении в периоде абстиненции (Holter et al., 1996).

Эта модель может считаться идеальной для изучения глутаматергических механизмов аддиктивного поведения по нескольким причинам.

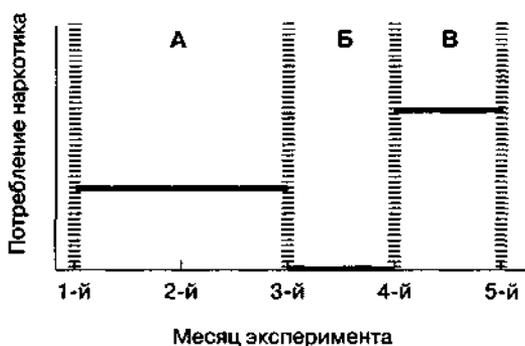


Рис. 6.12. Схема эксперимента по изучению повышения потребления наркотиков, вызванного временной недоступностью последних. В первой фазе эксперимента животные стабильно потребляют наркотики в виде питьевого раствора, находясь в домашней клетке со свободным доступом к поилкам с водой и раствором наркотика (А). В следующей фазе поилку с наркотиком удаляют, но все остальные условия эксперимента остаются неизменными (Б). В заключительной фазе питьевой раствор с наркотиком опять становится доступным (В)

Во-первых, эта модель очень близко воспроизводит реальные условия, в которых формируется и развивается аддиктивное поведение у людей. С одной стороны, значительная интенсификация поведения, направленного на поиск и потребление наркотика, считается ключевой для установления клинически диагностируемой зависимости (Wolffgramm, Heyne, 1995; Leshner, 1997; Leshner, Koob, 1999). Этап, на котором происходит изменение уровня потребления наркотика, и механизмы этих изменений вызывают большой интерес ввиду необходимости создания превентивных методов. На настоящий момент было сделано уже несколько попыток разработать адекватные экспериментальные модели анализа этого ключевого этапа (Ahmed, Koob, 1998, 1999; и др.), но ни одна из них не получила распространения и дальнейшего подтверждения. С другой стороны, центральное место в этой модели занимают стимулы, ассоциированные с действием наркотиков. Этим стимулам уже давно придают ведущую роль в механизмах поддержания и рецидивирования наркоманий (Childress et al, 1999; O'Brien et al., 1998).

Во-вторых, стимулы, ассоциированные с действием наркотиков, представляют исключительный интерес для нейрофармакологического анализа. Действие этих стимулов связано с длительной и, скорее всего, низкоамплитудной стимуляцией глутаматергических проекций в стриатум. Уже неоднократно подчеркивалось, что именно пролонгированное, низкоамплитудное высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний должно стать главной мишенью создания лекарственных средств на основе антагонистов NMDA-рецепторов. Такой принцип полностью отражает перспективы применения антагонистов NMDA-рецепторов для лечения нейродегенеративных заболеваний, хронической боли, зависимости от наркотиков и др.

# 7 Заключение

Материал, изложенный в гл. 2-6, указывает на значительные перспективы клинического применения антагонистов NMDA-рецепторов. Спектр возможных показаний для их использования весьма широк и включает разнообразные нейро- и психопатологические состояния. В большинстве случаев такая "универсальность" могла бы вызвать определенный скептицизм, однако для антагонистов NMDA-рецепторов широта спектра нейропсихофармакологической активности обоснована топографическими и физиологическими особенностями глутаматергической нейромедиаторной системы.

Во-первых, как уже неоднократно подчеркивалось, глутамат является основным возбуждающим медиатором в ЦНС млекопитающих, представленным практически во всех областях головного и спинного мозга (см. гл. 1.4). Во-вторых, физиологические функции глутаматергической передачи соответствуют предполагаемому участию этой системы в универсальных механизмах деятельности ЦНС (см. гл. 1.3). Эти физиологические функции фактически можно свести к двум, являющимся по сути своей лишь последовательными стадиями одного и того же процесса — регуляции нейронной активности. Первая функция проявляется осуществлением передачи возбуждающих влияний, поддержанием активности очагов нейронной активности, а также синаптической пластичностью. При длительном избыточном возбуждении нейроны гибнут, что является своего рода защитной реакцией, внешне различимой как еще одна (вторая) ключевая функция глутаматергической системы.

## 7.1. Терапевтическая безопасность

"Универсальность" глутаматергической системы, к сожалению, имеет весьма негативные последствия для разработки лекарственных средств на основе блокаторов глутаматных рецепторов. По еще не до конца выясненным причинам высокоаффинные канальные блокаторы (типа фенциклидина, дизоцилпина) обладают выраженным психотомиметическим и аддиктивным потенциалом, абсолютно исключая возможность клинического использования веществ этого класса.

Все вновь появляющиеся антагонисты NMDA-рецепторов проходят детальное исследование на наличие фенциклидиноподобных свойств. Можно с уверенностью утверждать, что конкурентные антагонисты и низкоаффинные канальные блокаторы (в умеренных дозировках), а также глициновые и полиаминовые антагонисты лишены этих побочных эффектов (см. гл. 2.7).

При расчете показателей терапевтической безопасности к каждому клинически перспективному эффекту антагонистов NMDA-рецепторов требуется подходить индивидуально. Например, информация о неспецифических моторных нарушениях важна при анализе влияния антагонистов NMDA-рецепторов на ноцицептивное реагирование, изучаемое с помощью тестов, основанных на моторной деятельности организма (например тест "отдергивания хвоста"; табл. 7.1).

Однако практически в каждом случае в качестве отправной точки следует использовать анализ фенциклидиноподобной активности. Например, в табл. 7.2 представ-

**Таблица 7.1.** Сравнение среднеэффективных доз антагонистов NMDA-рецепторов для проявления фенциклидиноподобных свойств и усиления опиатной анальгезии

Вещество	Побочный эффект <sup>1</sup>	Терапевтический эффект <sup>2</sup>	ТИ <sup>3</sup>
Дизоцилпин	0,08(0,05-0,10)	0,23(0,18-0,28)	0,3
D-CPРene	1,4(0,9-1,9)	0,41 (0,32-0,50)	3,4
Мемантин	14,1 (10,8-17,4)	9,3(7,7-10,9)	1,5
АСЕА-1021	35,7 (27,0-48,8)	8,8(6,9-10,7)	4,1

<sup>1</sup> Моторные нарушения (тест "вращающийся стержень").

<sup>2</sup> Усиление опиатной анальгезии (тест "отдергивания хвоста").

<sup>3</sup> Терапевтический индекс.

лены два возможных варианта расчета предварительных показателей терапевтической безопасности антагонистов NMDA-рецепторов для применения с целью подавления моторной гиперактивности, обусловленной введением кокаина.

## 7.2. Формирование и экспрессия патологических процессов

Одним из способов улучшения показателей терапевтической безопасности является тщательная корректировка показаний к применению лекарственных средств. Исследования антагонистов NMDA-рецепторов и здесь дают весьма примечательный пример. Для многих, если не для всех, экспериментальных моделей, которые были использованы для изучения антагонистов NMDA-рецепторов, возможны два принципиально разных подхода. Первый подход связан с анализом эффекта! однократного введения исследуемых веществ. Второй подход основывается на длительном введении, сопровождающем формирование патологического процесса или\* явления. Подавляющее большинство экспериментальных данных указывает на зна.

**Таблица 7.2.** Сравнение среднеэффективных доз антагонистов NMDA-рецепторов для проявления когнитивных нарушений, моторных нарушений и для угнетения эффектов, обусловленных введением наркотиков

Вещество	Когнитивные нарушения <sup>1</sup>	Моторные нарушения <sup>2</sup>	Терапевтический эффект <sup>3</sup>	ТИ <sup>4</sup>	ТИ <sup>5</sup>
Дизоцилпин	0,10(0,09-0,11)	0,08(0,06-0,10)	0,04 (0,03-0,05)	2,5	2,0
D-CPРene	3,6 (2,7-4,5)	4,7(3,1-6,3)	0,95(0,81-1,09)	3,8	4,9
Мемантин	6,0 (4,4-7,6)	13,1 (9,4-16,8)	1,3(0,9-1,7)	4,6	10,1
АСЕА-1021	Отсутствуют	32,6(19,6-45,6)	4,9(4,1-5,7)	∞	6,7
Элипродил	Отсутствуют	12,4(7,9-16,9)	8,5(6,9-10,1)	∞	1,5

<sup>1</sup> Фенциклидиноподобные дискриминативные стимульные свойства и сенсомоторный дефицит.

<sup>2</sup> Угнетающее влияние на спонтанную локомоторную активность.

<sup>3</sup> Экспрессия локомоторной активности, обусловленной кокаином.

<sup>4</sup> Терапевтический индекс, рассчитанный с учетом когнитивных нарушений.

<sup>5</sup> Терапевтический индекс, рассчитанный с учетом моторных нарушений.

чительно большую эффективность антагонистов NMDA-рецепторов в отношении формирования патологического процесса.

Такие результаты были получены для нейродегенеративных процессов (см. гл. 2.3), судорожных состояний (см. гл. 2.1), тревожных и депрессивных состояний (см. гл. 2.4), хронических болевых синдромов (см. гл. 2.6.2), лекарственной толерантности и зависимости (см. гл. 3 и 4) и др. В табл. 7.3 представлены различия в эффективности антагонистов NMDA-рецепторов при использовании с целью предотвращения развития и купирования проявлений опиатного абстинентного синдрома.

### 7.3. Продолжительная низкоуровневая стимуляция NMDA-рецепторов

Большая эффективность антагонистов NMDA-рецепторов в отношении формирования (по сравнению с острым проявлением, экспрессией) патологического процесса позволяет выдвинуть предположение о характере самого патологического процесса.

Первоначальная гипотеза о повышенной эффективности канальных блокаторов в условиях патологии основывалась на убеждении, что в условиях патологии NMDA-рецепторы активируются большими концентрациями глутамата, чем в физиологических условиях. На самом деле все обстоит прямо противоположным образом.

В физиологических условиях NMDA-рецепторы активируются миллимолярными концентрациями глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение лишь нескольких миллисекунд (Clements et al., 1992; Clements, 1996). В то же время даже в условиях острой ишемии нервной ткани NMDA-рецепторы активируются низкими микромолярными концентрациями глутамата, но в течение значительно более длительных промежутков времени (Benveniste et al., 1984; Andine et al., 1991; Hashimoto et al., 1994). Если бы аффинность к канальному участку была единственным параметром, определяющим фармакологическую активность канальных блокаторов, то эффекты этих веществ были бы более выражены в физиологических условиях, нежели в условиях патологии.

Подобно ионам магния (Nowak et al., 1984), терапевтически безопасные канальные блокаторы (как низко-, так и высокоаффинные) способны покидать место связывания в условиях сильной деполяризации (быстрая обратная кинетика, потенциал-зависимость; Parsons et al., 1993, 1995, 1999). Поэтому такие вещества наибо-

**Таблица 7.3.** Сравнение среднеэффективных доз антагонистов NMDA-рецепторов для замедления развития и ослабления проявления опиатной зависимости

Вещество	Выработка <sup>1</sup>	Экспрессия <sup>2</sup>	ЭД50 <sup>2</sup> /ЭД50 <sup>1</sup>
Дизоцилпин	0,07 (0,05-0,09)	0,17(0,11-0,23)	2,4
D-CPРene	1,9(1,1-2,7)	8,1 (4,4-11,8)	4,3
Мемантин	5,2 (4,0-6,4)	25,7(11,2-40,2)	4,9
АСЕА-1021	16,3(11,2-21,4)	54,3(18,8-89,8)	3,3
Элипродил	19,4(12,5-26,2)	Эффект отсутствует	∞

<sup>1</sup> Угнетение выработки опиатной зависимости (соматовегетативный компонент).

<sup>2</sup> Угнетение экспрессии опиатного абстинентного синдрома (субъективный компонент).

лее эффективны в условиях длительной стимуляции NMDA-рецепторов глутаматом в невысоких концентрациях, что, по всей видимости, является одним из ключевых механизмов патогенеза многих нейродегенеративных расстройств (Rogawski, 1993; Parsons et al., 1995, 1999).

Еще один подобный пример — антагонисты глицинового участка NMDA-рецепторного комплекса. Антагонисты глицинового участка способны "восстанавливать" глицинзависимую форму десенситизации NMDA-рецепторов, запускаемую глутаматом и тормозимую глицином. Например, в условиях ишемии нервной ткани повышается внеклеточная концентрация не только глутамата, но и глицина. Повышение концентрации глицина не столь выражено, как повышение концентрации глутамата, но зато сохраняется в течение значительно большего промежутка времени (Globus et al., 1991).

Физиологический смысл десенситизации состоит в том, чтобы предотвращать нейротоксические эффекты длительной стимуляции NMDA-рецепторов (вследствие высвобождения глутамата), но при этом не нарушать процессы, запускаемые краткосрочной преходящей стимуляцией. Учитывая тот факт, что глицинзависимая десенситизация — более медленный процесс (300–500 мс), чем синаптическая активация NMDA-рецепторов (100–200 мс; Clements et al., 1992), можно предположить, что глициновые антагонисты будут избирательно угнетать эффекты длительной стимуляции NMDA-рецепторов (например при ишемии) и оказывать меньшее влияние на возбуждающие постсинаптические потенциалы. Возможно, благодаря влиянию на глицинзависимую десенситизацию глициновые антагонисты могут различать отдельные формы синаптической пластичности — более быстрые (память и обучение в классическом понимании) и более медленные (например лекарственная толерантность и зависимость, хронические болевые синдромы).

Таким образом, по крайней мере для двух классов антагонистов NMDA-рецепторов наиболее выгодной мишенью станут патологические процессы, в основе которых лежит продолжительное низкоамплитудное высвобождение глутамата. Примерами таких патологических состояний являются хронические нейродегенеративные заболевания, хронические болевые синдромы, лекарственная толерантность и зависимость. В последнем случае, несомненно, важную роль играют периоды активации глутаматергической передачи, запускаемые как фармакологической стимуляцией, так и стимулами, обусловленными введением фармакологических средств.

#### 7.4. Универсальные механизмы, обосновывающие клиническое применение антагонистов NMDA-рецепторов

В гл. 3–6 были предложены две универсальные модели, которые, на наш взгляд, адекватно объясняют эффекты антагонистов NMDA-рецепторов на клеточном уровне и на уровне организма.

Данные литературы, а также результаты собственных экспериментальных исследований указывают на то, что на клеточном уровне повторные воздействия нейроактивных веществ (морфин, кокаин и др.) способствуют формированию гиперактивности NMDA-рецепторов, которая может проявляться толерантностью или сенситизацией к некоторым эффектам этих веществ (см. гл. 3.3), а также служить одной из основных причин развития зависимости (как физиологической, так и психологической; см. гл. 4.5 и 5.5).

Гиперактивность NMDA-рецепторов запускает долговременные изменения в клеточном метаболизме, основывающиеся на регуляции уровней экспрессии различных клеточных медиаторов памяти. Следовательно, препятствуя этой гиперактивности, антагонисты NMDA-рецепторов способны предотвращать формирование долговременных адаптационных изменений.

На уровне организма эффекты антагонистов NMDA-рецепторов могут быть связаны с участием глутаматных рецепторов в функционировании структур мозга, ответственных за обеспечение появления новых видов поведения (см. гл. 6.3). Такая формулировка не очень удачна, так как ограничивает вероятный вклад глутаматных рецепторов в развитие патологических процессов, которые, согласно традиционным представлениям, не рассматриваются как поведенческие явления. Например, формирование и экспрессию ноцицептивных реакций обычно анализируют в контексте весьма четких нейроанатомических проекций и физиологических реакций. Однако не вызывает сомнений, что при более широком подходе к термину "поведение" ноцицептивные реакции (отдергивание хвоста, облизывание лап и др.) могут быть предметом поведенческого анализа.

Предлагаемая модель формирования и проявления новых реакций (см. гл. 6.1) сводит к общему знаменателю на первый взгляд разнородные формы поведения, не касаясь принципиальных отличий различных мотивационных категорий, а также позволяет в рамках одной модели описывать эффекты первично- и вторично-подкрепляющих стимулов. В частности, можно прогнозировать, что экспериментальная модель, представленная в гл. 6.14, идеально подходит для фармакологического анализа антагонистов глутаматных рецепторов. Во-первых, длительная экспозиция стимулов, ранее ассоциированных с введением наркотиков, является типичным примером долговременной, низкоуровневой стимуляции глутаматергической передачи. Во-вторых, теоретическое объяснение эффектов длительного предъявления этих стимулов возможно лишь в рамках модифицированной теории "стимул-реакция", как предложено в гл. 6. В-третьих, такой подход полностью отвечает современным воззрениям на природу рецидивирования аддиктивного поведения и, возможно, при большем обобщении адекватен для анализа всего класса обсессивно-компульсивных расстройств.

## 7.5. Стратегические и тактические принципы поиска клинически эффективных антагонистов NMDA-рецепторов

В настоящее время количество антагонистов NMDA-рецепторов, доступных для клинического использования, очень мало. Так, в России разрешен к применению только мемантин. Тем не менее можно выделить несколько основных направлений, которые определяют перспективы выбора антагониста NMDA-рецепторов для экспериментального анализа и клинического использования.

Прежде всего следует отметить, что многообразие подтипов NMDA-рецепторов связано как с существованием нескольких изоформ для каждой из трех субъединиц этого рецептора, так и с обилием участков связывания на NMDA-рецепторном комплексе, доступных для фармакогенного воздействия. Различные субъединицы NMDA-рецепторов, а следовательно, и гетеромерные NMDA-рецепторные комплексы имеют, с одной стороны, четко очерченные паттерны нейроанатомического рас-

пределения, а с другой — характеризуются неодинаковой чувствительностью к фармакологическим средствам. Выбор антагонистов основывается на избирательности в отношении подтипов NMDA-рецепторов и, как результат, в отношении определенных структур ЦНС. В настоящей книге приведено несколько примеров, подчеркивающих значимость такого подхода. Выделим из них два наиболее типичных примера. Первый пример (см. гл. 2.7.1 и 2.7.2) указывает на практически полное отсутствие отрицательных эффектов, присущих канальным блокаторам NMDA-рецепторов, у антагонистов, связывающихся с глициновым и полиаминовыми участками. Второй пример (см. гл. 2.6.2.2) демонстрирует высокую анальгетическую активность антагонистов NMDAR2B-рецепторов, отражающую преимущественную локализацию этого подтипа NMDA-рецепторов в задних рогах спинного мозга.

Еще одним перспективным направлением использования антагонистов NMDA-рецепторов является комбинированная фармакотерапия. Во-первых, представляется перспективным сочетанное применение антагонистов NMDA-рецепторов и средств традиционной терапии (опиоидные анальгетики, см. гл. 2.6.3, 3, 4; антипаркинсонические средства, см. гл. 2.3.1 и др.). Во-вторых, при одновременном использовании двух антагонистов NMDA-рецепторов фармакологический профиль комбинации может серьезно и в лучшую сторону отличаться от эффектов каждого из компонентов в отдельности. Не менее интересным, вероятно, окажется сочетанное использование антагонистов глутаматных рецепторов NMDA- и He-NMDA-подтипов. И наконец, некоторые недостатки в спектре фармакологической активности (например наличие незначительных психостимулирующих свойств) могут быть устранены при сочетанном применении лекарственных средств, представляющих другие классы (см. гл. 2.7.1.5).

## Литература

- Беспалов А. Ю. Сравнительное изучение анальгетических и подкрепляющих свойств антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот: Автореф. дис. канд. мед. наук. - СПб.: СПб. гос. мед. ин-т им. акад. И. П. Павлова, 1994. — 18 с.
- Беспалов А. Ю., Думпис М. А., Звартау Э. Э., Пиотровский Л. Б. Влияние антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот на развитие толерантности к интратекально вводимому морфину // Патологическая физиология и фармакология боли: Тез. докл. 1-го Конгресса Российской ассоциации по изучению боли, Москва, 19-21 октября 1993 г. М., 1993.— С. 133.
- Беспалов А. Ю., Думпис М. А., Пиотровский Л. Б., Звартау Э. Э. Толерантность к опиатной анальгезии: комплексный эффект антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот // Бюл. эксп. биол. мед. - 1994. - Т. 5. - С. 494-496.
- Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Влияние антагониста NMDA-рецепторов ( $\pm$ )-CPP на условно-рефлекторную активацию инструментальной реакции в тесте электрической самостимуляции мозга у крыс // Журн. высш. нервн. деят. - 1996а. - Т. 46. - С. 117-121.
- Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Влияние кинуреновой кислоты на приобретение навыка внутривенного самовведения у крыс // Бюл. эксп. биол. мед. - 1996б. - Т. 7. - С. 54-56.
- Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Условнорефлекторная активация реакции электрической самостимуляции мозга: модель ситуационного влечения к наркотикам // Журн. высш. нервн. деят. - 1992. - Т. 42. - С. 759-765.
- Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., Думпис М. А., Пиотровский Л. Б. Эффект N-MeTR4-D,L-аспарагиновой кислоты на ноцицептивное реагирование у мышей // Эксп. клин. фармакол. - 1992.-Т. 55.-С. 17-19.
- Беспалов А. Ю., Медведев И. О., Драволлина О. А., Звартау Э. Э. Дискриминативные стимульные свойства налоксона при диссоциированном обучении в У-образном лабиринте у морфин-зависимых крыс // Журн. высш. нервн. деят. - 1999. - Т. 49. - С. 96-105.
- Вальдман А. В., Бабаян Э. А., Звартау Э. Э. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикомании.- М.: Медицина, 1988. - 288 с.
- Вековишева О. Ю., Сухотина И. А., Звартау Э. Э. Совместное пребывание в группе со стабильной иерархией не является авersiveм для доминантных и подчиненных особей // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. - 1998. - Т. 84. - С. 1317-1324.
- Дамбинова С.А. Рецепторы возбуждающих аминокислот: биохимия и функциональная роль в головном мозге // Итоги науки и техники ВИНТИ (серия "Физиология человека и животных").- 1989. - Т. 36. - С. 32-52.
- Завадский И. В. Опыт приложения метода условных рефлексов к фармакологии // Труды общества русских врачей. - 1908. - Т. 75. - С. 269-284.
- Звартау Э. Э. Методология изучения наркотоксикоманий // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. "Наркология". - 1988. - Т. 1. - С. 1-168.
- Зубков А. А., Зилов Г. Н. О роли условнорефлекторной адаптации в происхождении гиперергических реакций // Бюл. эксп. биол. мед. - 1937. - Т. 4. - С. 301-304.
- Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т. (пер. с англ.) - М.: Бином; СПб : Невский диалект, 1998. Т. 1. - 612 с, Т. 2. - 670 с.
- Купалов П. С. Механизмы замыкания временной связи в норме и патологии. - М.: Медицина, 1978.-262 с.

- Лапин И.П., Рыжов И.В. Рецепторы, вовлекаемые в возбуждающие эффекты кинуренинов // Фармакол. Токсикол. - 1989. - Т. 52. - С. 98-104.
- Майский А. И., Ведерникова Н. Н., Чистяков В. В., Лакин В. В. Биологические аспекты наркоманий. - М.: Медицина, 1982. - 256 с.
- Митюшов М. И. Условнорефлекторная инкретия инсулина // Журн. высш. нервн. деят. — 1954. - Т. 4. - С. 206-212.
- Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. — 3-е изд. — М.: Изд-во АМН СССР, 1952. - 285 с.
- Петров В.И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А. Возбуждающие аминокислоты. - Волгоград, 1997.-167 с.
- Прихожан А. В. Нейроанатомия и нейрохимия возбуждающей аминокислотной передачи // Итоги науки и техники ВИНТИ. Серия "Физиология человека и животных". — 1989. — Т. 36. - С. 6-31.
- Раевский К.С. Возбуждающие аминокислоты, патология ЦНС и пути ее фармакологической коррекции // Итоги науки и техники ВИНТИ (серия «Физиология человека и животных»)- 1989. - Т. 36. - С. 148-176.
- Хайнд Р. Поведение животных. — М.: Мир, 1975. — 855 с.
- Шаповалова К. Б., Горбачевская А. И., Саульская Н. Б. Структурная организация и нейрохимические механизмы участия прилежащего ядра во взаимодействии лимбической и моторной систем и в регуляции двигательного поведения // Журн. высш. нервн. деят. — 1992. - Т. 42. - С. 226-276.
- Aanonsen L. M., Wilcox G. L. Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: Effects of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1987.-Vol. 243.-P. 9-19.
- Aceto M. D., Harris L. S., Bowman E. R. Etorphines: mu-opioid receptor-selective antinociception and low physical dependence capacity // Eur. J. Pharmacol. - 1997. - Vol. 338. - P. 215-223.
- Acquas E., Carboni E., Leone P., Di Chiara G. SCH 23390 blocks drug-conditioned place-preference and place-aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine-receptor blockade? // Psychopharmacology. — 1989. — Vol. 99. — P. 151-155.
- Adams D. B., Cowan C. W., Marshall M. E., Stark J. Competitive and territorial fighting: two types of offense in the rat // Physiol. Behav. - 1994. - Vol. 55. - P. 247-254.
- Adams J. U., Holtzman S. G. Pharmacological characterization of the sensitization of the rate-decreasing effects of naltrexone induced by acute opioid pretreatment in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1990. - Vol. 253. - P. 483-489.
- Adams M. L., Cicero T. J. Alcohol intoxication and withdrawal: the role of nitric oxide // Alcohol. - 19986. - Vol. 16. - P. 153-158.
- Adams M. L., Cicero T. J. Nitric oxide mediates mecamylamine- and naloxone-precipitated nicotine withdrawal // Eur. J. Pharmacol. - 1998a. - Vol. 345. - P. R1-R2.
- Adams M. L., Kalicki J. M., Meyer E. R., Cicero T. J. Inhibition of the morphine withdrawal syndrome by a nitric oxide synthase inhibitor, N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester // Life Sci. — 1993. - Vol. 52. - P. PL245-249.
- Adams W. H., Yeh S. Y., Woods L. A., Mitchell C L. Drug-test interactions as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1969. — Vol. 168. - P. 251-257.
- Adamson P., Xiang J.-Z., Mantzoundes T., Brammer M. J., Campbell I. C. Presynaptic  $\alpha$ -adrenoreceptor and  $\mu$ -opiate receptor occupancy promotes closure of neuronal (N-type) calcium channels // Eur. J. Pharmacol. - 1989. - Vol. 174. - P. 63-70.

- Advokat C , Rhem F Q Potentiation of morphine-induced antinociception in acute spinal rats by the NMDA antagonist dextrorphan//Brain Res -1995 - Vol 699 -P 157-160
- Advokat C , Rutherford D Selective antinociceptive effect of excitatory amino acid antagonists in intact and acute spinal rats//Pharmacol Biochem Behav —1995 —Vol 51 — P 855-860
- Advokat C The role of descending inhibition in morphine-induced analgesia // Trends Pharmacol Sci - 1988 - Vol 9 - P 330-334
- Advokat C , Gulati A Spinal transection reduces both spinal antinociception and CNS concentration of systemically administered morphine in rats// Brain Res —1991 —Vol 555 — P 251-258
- Aghajaman G K.Kogan J H , Moghaddam B Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus an *in vivo* microdialysis study // Brain Res — 1994 — Vol 636 -P 126-134
- Agmo A , Picker Z Catecholamines and the initiation of sexual behavior in male rats without sexual experience//Pharmacol Biochem Behav - 1990 -Vol 35 - P 327-334
- Ahmed S H , Koob G F Long-lasting increase in the set point for cocaine self administration after escalation in rats//Psychopharmacology -1999 -Vol 146 -P 303-312
- Ahmed S H , Koob G F Transition from moderate to excessive drug intake change in hedonic set point//Science - 1998 -Vol 282 - P 298-300
- Aimone L D , Gebhart G F Stimulation-produced spinal inhibition from the midbrain in the rat is mediated by an excitatory amino acid neurotransmitter in the medial medulla //J Neurosci — 1986 -Vol 6 -P 1803-1813
- Akaike H Aston-Jones G Opiate-withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input //J Neurosci — 1991 — Vol 11 -P 3830-3839
- Akazawa C, Shigemoto R, Bessho Y, Nakanishi S , Mizuno N Differential expression of five NMDA receptor subunit mRNAs in the cerebellum of developing and adult rats // J Comp Neurol - 1994 -Vol 347 -P 150-160
- Akil H , Owens C , Gutstein H , Taylor L, Curran E , Watson S Endogenous opioids overview and current issues//Drug Alcohol Depend -1998 -Vol 51 - P 127-140
- Al-Amin H A , Schwaizkopt S B Effects of the PCP analog dizocilpine on sensory gating Potential relevance to clinical subtypes of schizophrenia // Biol Psychiatry —1996 —Vol 40 — P 744-754
- Albers G W , Clark W M , Atkinson R P , Madden K , Data J L , Whitehouse M J Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist hcostmel in acute ischemic stroke // Stroke — 1999 - Vol 30 - P 508-513
- Alexander S P H , Peters J A Receptor and ion channel nomenclature supplement // Trends Pharmacol Sci - 1997 - Suppl - P 36-41
- Al Ghoul W M , Meeker R B , Greenwood R S Amygdala kindling alters N-methyl D-aspartate receptor subunit messenger RNA expression in the rat supraoptic nucleus // Neuroscience — 1997 -Vol 77 -P 985-992
- Allen R M, Dykstra L A The competitive NMDA receptor antagonist LY235959 modulates the progression of morphine tolerance in rats // Psychopharmacology —1999 —Vol 142 — P 209-214
- Alojado M E S , Ohta Y , Yamamura T , Kemmotsu O The effect of fentanyl and morphine on neurons in the dorsal raphe nucleus in the rat An *in vitro* study // Anesth Analg — 1994 — Vol 78 - P 726-732
- Andme P , Sandberg M Bagenholm R , Lehmann A , Hagberg H Intra- and extracellular changes of amino acids in the cerebral cortex of the neonatal rat during hypoxic ischemia // Dev Brain Res -1991 -Vol 64 - P 115-120

- Aosaki T., Graybiel A. M., Kimura M. Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys // *Science*. — 1994. — Vol. 265. — P. 412-415.
- Aosaki T., Kimura M., Graybiel A. M. Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum // *J. Neurophysiol.* - 1995. - Vol. 73. - P. 1234-1252.
- Aosaki T., Tsubokawa H., Ishida A., Watanabe K., Graybiel A. M., Kimura M. Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning // *J. Neurosci.* - 1994a. - Vol. 14. - P. 3969-3984.
- Arbuthnott G. W., Ingham C A., Wickens J. R. Modulation by dopamine of rat corticostriatal input // *Adv. Pharmacol. (New York)*. - 1998. - Vol. 42. - P. 733-736.
- Arzberger T., Krampfl K., Leimgruber S., Weindl A. Changes of NMDA receptor subunit (NR1, NR2B) and glutamate transporter (GLT1) mRNA expression in Huntington's disease-an in situ hybridization study // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1997. — Vol. 56. — P. 440-454.
- Ascher P., Johnson J. W. The NMDA receptor, its channel, and its modulation by glycine // *The NMDA receptor*/ Eds. J. C Watkins, G. L. Collingridge. — Oxford: Oxford University Press, 1990. - P. 201-226.
- Aston-Jones G., Chiang C, Alexinsky T. Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance // *Progr. Brain Res.* — 1991. — Vol. 88. - P. 501-520.
- Auer R. N. Assessing structural changes in the brain to evaluate neurotoxicological effects of NMDA receptor antagonists // *Psychopharmacol. Bull.* - 1994. - Vol. 30. - P. 585-592.
- Auer R. N., Coulter K. C The nature and time course of neuronal vacuolation induced by the NMDA antagonist MK-801 // *Acta Neuropathol.* - 1994. - Vol. 87. - P. 1-7.
- Auer R. N., Coupland S. G., Jason G. W., Archer D. P., Payne J., Belzberg A. J., Ohtaki M., Tranmer B. I. Postischemic therapy with MK-801 (dizocilpine) in a primate model of transient focal brain ischemia // *Mol. Chem. Neuropathol.* - 1996. - Vol. 29. - P. 193-210.
- Avenet P., Leonardon J., Besnard F., Graham D., Depoortere H., Scatton B. Antagonist properties of eliprodil and other NMDA receptor antagonists at rat NR1A/NR2A and NR1A/NR2B receptors expressed in *Xenopus* oocytes // *Neurosci. Lett.* — 1997. — Vol. 223. — P. 133-136.
- Ayesta F. J., Florez J. Tolerance to the respiratory actions of opiates: withdrawal tolerance and asymmetrical cross-tolerance // *Eur. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 175. — P. 1-12.
- Backonja M., Arndt G., Gombar K. A., Check B., Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study // *Pain.* — 1994. — Vol. 56. — P. 51-57.
- Bakshi V. P., Geyer M. A. Alpha-1-adrenergic receptors mediate sensorimotor gating deficits produced by intracerebral dizocilpine administration in rats // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 92. — P. 113-121.
- Balster R. L. Discriminative stimulus properties of phencyclidine and other NMDA antagonists // *Drug Discrimination: Applications to Drug Abuse Research. NIDA Research Monograph Series 116* / Eds. R. A. Glennon, T. U. C Jarbe, J. Frankenheim - Washington, D.C., U.S.: Government Printing Office, 1991. - P. 163-180.
- Balster R. L., Johanson C E., Harris R. T., Schuster C. R. Phencyclidine self-administration in the rhesus monkey // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1973. — Vol. 1. — P. 167-172.
- Balster R. L., Nicholson K. L., Sanger D. J. Evaluation of the reinforcing effects of eliprodil in rhesus monkeys and its discriminative stimulus effects in rats // *Drug Alcohol Depend.* — 1994. — Vol. 35. - P. 211-216.
- Balster R. L., Willetts J. Phencyclidine: a drug of abuse and a tool for neuroscience research // *Pharmacological aspects of drug dependence: Towards an integrated neurobehavioral*

- approach. Handbook of experimental pharmacology, Vol. 118. / Eds. C. R. Schuster, M. J. Kuhar. - Berlin: Springer-Verlag, 1996. - P. 233-262.
- Bannerman D. M., Good M. A., Butcher S. P., Ramsay M., Morris R. G. Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade // *Nature*. — 1995. — Vol. 378. - P. 182-186.
- Baran H., Loscher W., Mevissen M. The glycine/NMDA receptor partial agonist D-cycloserine blocks kainate-induced seizures in rats. Comparison with MK-801 and diazepam // *Brain Res*. - 1994. - Vol. 652. - P. 195-200.
- Barat S. A., Abdel-Rahman M. S. Decreased cocaine- and lidocaine-induced seizure response by dextromethorphan and DNQX in rat // *Brain Res*. - 1997. - Vol. 756. - P. 179-183.
- Bardo M. T., Bhatnagar R. K., Gebhart G. F. Chronic naltrexone increases opiate binding in brain and produces supersensitivity to morphine in the locus coeruleus of the rat // *Brain Res*. — 1983. - Vol. 289. - P. 223-234.
- Barger S. W., Fiscus R. R., Ruth P., Hofmann F., Mattson M. P. Role of cyclic GMP in the regulation of neuronal calcium and survival by secreted forms of beta-amyloid precursor // *J. Neurochem*. - 1995. - Vol. 64. - P. 2087-2096.
- Baron B. M., Harrison B. L., Kehne J. H., Schmidt C. J., van Giersbergen P. L., White H. S., Siegel B. W., Senyah Y., McCloskey T. C., Fadayel G. M., Taylor V. L., Murawsky M. K., Nyce P., Salituro F. G. Pharmacological characterization of MDL 105,519, an NMDA receptor glycine site antagonist // *Eur. J. Pharmacol*. - 1997. - Vol. 323. - P. 181-192.
- Baron S. P., Moerschbaecher J. M. Disruption of learning by excitatory amino acid receptor antagonists // *Behav. Pharmacol*. - 1996. - Vol. 7. - P. 573-584.
- Bartlett S. E., Cramond T., Smith M. T. The excitatory effects of morphine-3-glucuronide are attenuated by LY274614, a competitive NMDA receptor antagonist, and by midazolam, an agonist at the benzodiazepine site on the GABA<sub>A</sub> receptor complex // *Life Sci*. — 1994. — Vol. 54. — P. 687-694.
- Bauco P., Wang Y., Wise R. A. Lack of sensitization or tolerance to the facilitating effect of ventral tegmental area morphine on lateral hypothalamic brain stimulation reward // *Brain Res*. — 1993. - Vol. 617. - P. 303-308.
- Beal M. F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases // *Ann. Neurol*. — 1995. - Vol. 38. - P. 357-366.
- Beal M. F., Kowall N. W., Swartz K. J., Ferrante R. J., Martin J. B. Differential sparing of somatostatin-neuropeptide Y and cholinergic neurons following striatal excitotoxin lesions // *Synapse*. - 1989. - Vol. 3. - P. 38-47.
- Beal M. F., Matson W. R., Swartz K. J., Gamache P. H., Bird E. D. Kynurenine pathway measurements in Huntington's disease striatum: evidence for reduced formation of kynurenic acid // *J. Neurochem*. - 1990. - Vol. 55. - P. 1327-1339.
- Beardsley P. M., Hayes B. A., Balster R. L. The self-administration of MK-801 can depend upon drug-reinforcement history, and its discriminative stimulus properties are phencyclidine-like in rhesus monkeys // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. - 1990. - Vol. 252. - P. 953-959.
- Beart P. M., Lodge D. Chronic administration of MK-801 and the NMDA receptor: further evidence for reduced sensitivity of the primary acceptor site from studies with the cortical wedge preparation // *J. Pharmacol. Pharmacol*. - 1990. - Vol. 42. - P. 354-355.
- Becker J. B., Beer M. E., Robinson T. E. Striatal dopamine release stimulated by amphetamine or potassium: influence of ovarian hormones and the light-dark cycle // *Brain Res*. — 1984. — Vol. 311. - P. 157-160.
- Becker J. B., Robinson T. E., Lorenz K. A. Sex differences and estrous cycle variations in amphetamine-elicited rotational behavior // *Eur. J. Pharmacol*. — 1982. — Vol. 80. — P. 65-72.

- Behbehani M. M., Fields H. L. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia // *Brain Res.* — 1979. — Vol. 170. — P. 85-93.
- Behr P., Stern P., Wyllie D., Nassar M., Schoepfer R., Colquhoun D. Determination of NMDA NR1 subunit copy number in the recombinant NMDA receptors // *Proc. Roy. Soc. London. B.* — 1995. — Vol. 262. — P. 205-213.
- Belcher G., Ryall R. W. Differential excitatory and inhibitory effects of opiates on non-nociceptive and nociceptive neurones in the spinal cord of the cat // *Brain Res.* — 1978. — Vol. 145. — P. 303-314.
- Bell J. A., Beglan C. L. Co-treatment with MK-801 potentiates naloxone-precipitated morphine withdrawal in the isolated spinal cord of the neonatal rat // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 294. — P. 297-301.
- Belozertseva I. V., Bepalov A. Y. Effects of NMDA receptor channel blockers, dizocilpine and memantine, on the development of opiate analgesic tolerance induced by repeated morphine exposures or social defeats in mice // *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 358. — P. 270-274.
- Belozertseva I. V., Zvartau E. E., Bepalov A. Yu. Behavioral effects of MK-801 in morphine-dependent and non-dependent mice // *Life Sci.* - 1996. - Vol. 58. - P. PL55-PL62.
- Belozertseva I., Bepalov A., Danysz W., Zvartau E. Effects of NMDA receptor channel blockade on aggression in isolated male mice // *Aggr. Behav.* — 1999. — Vol. 25. — P. 48-49.
- Ben-Eliyahu S., Marek P., Vaccarino A. L., Mogil J. S., Sternberg W. F., Liebeskind J. C. The NMDA receptor antagonist MK-801 prevents long-lasting non-associative morphine tolerance in the rat // *Brain Res.* - 1992. - Vol. 575. - P. 304-308.
- Benke D., Wenzel A., Scheurer L., Fritschy J. M., Mohler H. Immunobiochemical characterization of the NMDA-receptor subunit NR1 in the developing and adult rat brain // *J. Recept. Signal Transduct. Res.* - 1995. - Vol. 15. - P. 393-411.
- Bennett D. A., Amrick C. L. Antagonists at the N-methyl-D-aspartate receptor produce anticonflict effects // *Excitatory Amino Acid Transmission / Eds. T. P. Hicks, D. Lodge, H. McLennan* — New York, NY: Alan R. Liss, Inc., 1987. — P. 213-216.
- Bennett D. A., Lehmann J., Bernard P. S. CGS 19755: A novel competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist with anticonvulsant, anxiolytic and anti-ischaemic properties // *Current and Future Trends in Anticonvulsant, Anxiety, and Stroke Therapy / Eds. B. S. Meldrum, M. Williams* - New York, NY, Wiley-Liss, Inc., 1990. - P. 519-524.
- Bennett D.A., Amrick C.L. 2-Amino-7-phosphono-heptanoic acid (AP7) produces discriminative stimuli and anticonflict effects similar to diazepam // *Life Sci.* - 1986. - Vol. 39. - P. 2455-2461.
- Bennett D.A., Bernard P.S., Amrick C.L. Behavioral pharmacological profile of CGS 19755, a competitive antagonist at N-methyl-D-aspartate receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1989. — Vol. 250. — P. 454-460.
- Ben-Shahar O., Ettenberg A. Repeated stimulation of the ventral tegmental area sensitizes the hyperlocomotor response to amphetamine // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1994. — Vol. 48. — P. 1005-1009.
- Benveniste H., Drejer J., Schusboe A., Diemer N. H. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis // *J. Neurochem.* - 1984. - Vol. 43. - P. 1369-1374.
- Bereiter D. A., Bereiter D. F., Hathaway C. B. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces Fos-like immunoreactivity in central trigeminal neurons and blocks select endocrine and autonomic responses to corneal stimulation in the rat // *Pain.* — 1996. — Vol. 64. — P. 179-189.

- Bernardi M , Bertohni A , Szczawinska K, Genedani S Blockade of the polyamine site of NMDA receptors produces antinociception and enhances the effect of morphine, in mice // *Eur J Pharmacol* - 1996 - Vol 298 -P 51-55
- Bernidge K C Food reward brain substrates of wanting and liking // *Neurosci Biobehav Rev* — 1996 - Vol 20 - P 1-25
- Bernidge K C , Robinson T E What is the role of dopamine in reward hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res Rev* — 1998 - Vol 28 - P 309-369
- Bespalov A Y The expression of both amphetamine-conditioned place preference and pentylene-tetrazol conditioned place aversion is attenuated by the NMDA receptor antagonist ( $\pm$ )-CPP // *Drug Alcohol Depend* -1996 -Vol 41 - P 85-88
- Bespalov A Y , Balster R L , Beardsley P M N-methyl D aspartate receptor antagonists and the development of tolerance to discriminative stimulus effects of morphine in rats // *J Pharmacol Exp Ther* - 1999a - Vol 290 - P 20-27
- Bespalov A Y Beardsley P M , Balster R L Evaluation of the interaction between N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and discriminative stimulus effects of morphine in rats // *Pharmacol Biochem Behav* - 1998a -Vol 60 - P 507-517
- Bespalov A Y , Belozertseva I V , Danysz W Application of short-acting NMDA receptor antagonist acting at the glycine site MRZ 2/576 to study morphine tolerance and dependence in mice // *Abstr Soc Neurosci* - 1998i - Vol 24 - P 577
- Bespalov A Y , Dumpis M A , Piotrovsky L B , Zvartau E E Excitatory amino acid receptors antagonist kynurenic acid attenuates rewarding potential of morphine // *Eur J Pharmacol* — 1994 - Vol 264 - P 233-239
- Bespalov A Y , Kudryashova M F , Zvartau E E Prolongation of morphine analgesia by competitive NMDA receptor antagonist D CPP in rats // *Eur J Pharmacol* —1998b —Vol 351 — P 299-305
- Bespalov A , Lebedev A , Panchenko G, Zvartau E Effects of abused drugs on thresholds and breaking points of intracranial self-stimulation in rats // *Eur Neuropsychopharmacology* — 1999B -Vol 9 -P 377-383
- Bespalov A Y , Tokarz M E , Bowen S E , Beardsley P M , Balster R L Effects of test conditions on the outcome of place conditioning in mice // *Psychopharmacology* —1999c —Vol 141 — P 118-122
- Bespalov A Y , Wolterink G , van Ree J M Reinstatement of cocaine self-administration behavior by priming with cocaine injected into the nucleus accumbens septi in rats // *Eur Neuropsychopharmacology* - 1998B -Vol 8 -P S290
- Bespalov A Y, Zvartau E E Classical conditioning of electrical self stimulation of ventral tegmental area to brief visual stimuli in rats // *J Neurosci Methods* —1996 —Vol 70 — P 1-4
- Bespalov A Y , Zvartau E E Impaired acquisition of intracranial self-stimulation in rats with bilateral kainic acid induced lesions of nucleus accumbens septi // *Abstr Soc Neurosci* —1995 — Vol 21 - P 1659
- Bespalov A Y , Zvartau E E NMDA receptor antagonists prevent conditioned activation of intracranial self stimulation in rats // *Eur J Pharmacol* -1997 -Vol 326 -P 109-112
- Bespalov A Y , Zvartau E E Subchronic morphine increases amphetamine-induced potentiation of brain stimulation reward Reversal by DNQX // *Eur Neuropsychopharmacology* —1995a - Vol 5 - P 89-93
- Bespalov A Yu , Zvartau E E Intraaccumbens administration of NMDA receptor antagonist ( $\pm$ ) CPP prevents locomotor activation conditioned by morphine and amphetamine in rats // *Pharmacol Biochem Behav* - 1996a - V 55 - P 203-207

- Bhargava H. N. Time course of the effects of naturally occurring cannabinoids on morphine abstinence syndrome // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1978. — Vol. 8. — P. 7-11.
- Bhargava H. N., Matwyshyn G.A. Dizocilpine (MK-801) blocks the tolerance to the analgesic but not to the hyperthermic effect of morphine in the rat // *Pharmacology.* — 1993. — Vol. 47. — P. 344-350.
- Bhargava H. N. Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome, and self-administrative behavior // *Pharmacol. Rev.* — 1994. — Vol. 46. — P. 293-324.
- Bhargava H. N., Reddy P. L., Gudehithlu K. P. Down-regulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors of brain regions and spinal cord of rats treated chronically with morphine // *Gen. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 131-136.
- Bhargava H. N. Non-competitive antagonism of N-methyl-D-aspartate receptor inhibits tolerance to the analgesic action of U- 50,488H, a kappa-opiate receptor agonist in the rat // *Gen. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 1055-1060.
- Bhargava H. N. Enhancement of morphine actions in morphine-naïve and morphine-tolerant mice by LY 235959, a competitive antagonist of the NMDA receptor // *Gen. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 28. - P. 61-64.
- Biala G., Kotlinska J. Blockade of the acquisition of ethanol-induced conditioned place preference by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists // *Alcohol Alcoholism.* — 1999. — Vol. 34. — P. 175-182.
- Bienkowski P., Danyasz W., Kostowski W. Study on the role of glycine, strychnine-insensitive receptors (glycineB sites) in the discriminative stimulus effects of ethanol in the rat // *Alcohol.* — 1998.-Vol. 15.-P. 87-91.
- Bienkowski P., Kostowski W. Discrimination of ethanol in rats: effects of nicotine, diazepam, CGP 40116, and 1-(m-chlorophenyl)-biguanide // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1998. - Vol. 60. - P. 61-69.
- Bienkowski P., Stefanski R., Kostowski W. Competitive NMDA receptor antagonist, CGP 40116, substitutes for the discriminative stimulus effects of ethanol // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 314. - P. 277-280.
- Bilsky E. J., Inturrisi C. E., Sadee W., Hruba V. J., Porreca F. Competitive and non-competitive NMDA antagonists block the development of antinociceptive tolerance to morphine, but not to selective mu or delta opioid agonists in mice // *Pain.* — 1996. — Vol. 68. — P. 229-237.
- Bisaga A., Comer S. D., Akerele E., Kleber H. D., Fischman M. W. The clinical use of memantine in opioid detoxification // *Proc. 61<sup>st</sup> CPDD Meeting, Acapulco, June 11-17, 1999.* - P. 10.
- Bjorklund A., Hokfelt T., Kuhar M. J. *Handbook of chemical neuroanatomy*// Amsterdam: Elsevier, 1984. — P. 141-246.
- Blanchet P. J., Papa S. M., Metman L. V., Mouradian M. M., Chase T. N. Modulation of levodopa-induced motor response complications by NMDA antagonists in Parkinson's disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1997. - Vol. 21. - P. 447-453.
- Bless E. P., McGinnis K. A., Mitchell A. L., Hartwell A., Mitchell J. B. The effects of gonadal steroids on brain stimulation reward in female rats // *Behav. Brain Res.* — 1997. — Vol. 82. — P. 235-244.
- Bliss T. V. P., Collingridge G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus // *Nature.* - 1993. - Vol. 361. - P. 31-39.
- Boast C. A., Pastor G., Gerhardt S. C., Hall N. R., Liebman J. M. Behavioral tolerance and sensitization to CGS 19755, a competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1988. - Vol. 247. - P. 556-561.
- Borday V., Foutz A. S., Nordholm L., Denavit-Saubie M. Respiratory effects of glutamate receptor antagonists in neonate and adult mammals // *Eur. J. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 348. - P. 235-246.

- Borghese C. M., Cordoba N. E., Laino C. H., Orsingher O. A., Rubio M. C., Niselman V. Lack of tolerance to the anxiolytic effect of diazepam and pentobarbital following chronic administration in perinatally undernourished rats // *Brain Res. Bull.* - 1998. — Vol. 46. - P. 237-244.
- Borlongan C. V., Koutouzis T. K., Sanberg P. R. 3-Nitropropionic acid animal model and Huntington's disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1997. - Vol. 21. - P. 289-293.
- Bormann N. M., Overton D. A. Morphine as a conditioned stimulus in a conditioned emotional response paradigm // *Psychopharmacology.* - 1993. - Vol. 112. - P. 277-284.
- Bormann N. M., Overton D. A. The relative salience of morphine and contextual cues as conditioned stimuli // *Psychopharmacology.* - 1996. - Vol. 123. - P. 164-171.
- Bot G., Blake A. D., Li S., Reisine T. Fentanyl and its analogs desensitize the cloned mu opioid receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - Vol. 285. - P. 1207-1218.
- Boyce S., Wyatt A., Webb J. K., O'Donnell R., Mason G., Rigby M., Sirinathsinghi D., Hill R. G., Rupniak N. M. Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localisation of NR2B subunit in dorsal horn // *Neuropharmacology.* - 1999. - Vol. 38. - P. 611-623.
- Bozarth M. A. Conditioned place preference: a parametric analysis using systemic heroin injections // *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs* / Ed. M. A. Bozarth — New York, Springer-Verlag, 1987. - P. 241-273.
- Bracha V., Kolb F. P., Irwin K. B., Bloedel J. R. Inactivation of interposed nuclei in the cat: classically conditioned withdrawal reflexes, voluntary limb movements and the action primitive hypothesis // *Exp. Brain Res.* - 1999. - Vol. 126. - P. 77-92.
- Brady L. S., Holtzman S. Schedule-controlled behavior in the morphine-dependent and post-dependent rat // *Psychopharmacology.* - 1980. - Vol. 70. - P. 11-18.
- Brase D. A. Unequal opiate cross-tolerance to morphine in the locomotor-activation model in the mouse // *Neuropharmacology.* 1986. - Vol. 25. - P. 297-304.
- Brent P. J., Chahl L. A. Enhancement of the opiate withdrawal response by antipsychotic drugs in guinea-pigs is not mediated by sigma binding sites // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1993. — Vol. 3. - P. 23-32.
- Brimecombe J. C., Boekman F. A., Aizemann E. Functional consequences of NR2 subunit composition in single recombinant iV-methyl-D-aspartate receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. - Vol. 94. - P. 11019-11024.
- Bristow L. J., Flatman K. L., Hutson P. H. The atypical neuroleptic profile of the glycine/N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, L-701,324, in rodents // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1996. - Vol. 277. - P. 578-585.
- Bristow L. J., Hogg J. E., Hutson P. H. Competitive and glycine/NMDA receptor antagonists attenuate withdrawal-induced behaviours and increased hippocampal acetylcholine efflux in morphine-dependent rats // *Neuropharmacology.* — 1997. — Vol. 36. — P. 241-250.
- Broadbent J., Grahame N. J., Cunningham C. L. Haloperidol prevents ethanol-stimulated locomotor activity but fails to block sensitization // *Psychopharmacology.* — 1995. — Vol. 120. — P. 475-482.
- Broadbent J., Winger G., Woods J. H. Glucocorticoid-reinforced responding in the rhesus monkey // *Psychopharmacology.* - 1999. - Vol. 147. - P. 46-55.
- Brodsky M., Elliott K., Hyansky A., Inturrisi C. E. CNS levels of mu opioid receptor (MOR-1) mRNA during chronic treatment with morphine or naltrexone // *Brain Res. Bull.* — 1995. — Vol. 38. - P. 135-141.
- Brooks W. J., Weeks A. C., Leboutillier J. C., Petit T. L. Altered NMDA sensitivity and learning following chronic developmental NMDA antagonism // *Physiol. Behav.* — 1997. — Vol. 62. — P. 955-962.

- Brorson J. R., Manzillo P. A., Gibbons S. J., Miller R. J. AMPA receptor desensitization predicts the selective vulnerability of cerebellar Purkinje cells to excitotoxicity // *J. Neurosci.* — 1995. - Vol. 15. - P. 4515-4524.
- Browne R. G., Weissman A. J. Discriminative stimulus properties of delta-9-tetrahydrocannabinol: mechanistic studies // *Clin. Pharmacol.* - 1981. - Vol. 21. - P. 227S-234S.
- Browne S. E., Bowling A. C., MacGarvey U., Baik M. J., Berger S. C., Muqit M. M., Bird E. D., Beal M. F. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia // *Ann. Neurol.* - 1997. - Vol. 41. - P. 646-653.
- Bubser M., Keseberg U., Notz P. K., Schmidt W. J. Differential behavioural and neurochemical effects of competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists in rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 229. - P. 75-82.
- Buccafusco J. J., Terry A. V., Jr., Shuster L. Spinal NMDA receptor-nitric oxide mediation of the expression of morphine withdrawal symptoms in the rat // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 679. — P. 189-199.
- Buchan A., Pulsinelli W. A. Hypothermia but not the N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, attenuates neuronal damage in gerbils subjected to transient global ischemia // *J. Neurosci.* — 1990. - Vol. 10. - P. 311-316.
- Bugelski R. Extinction with and without sub-goal reinforcement // *J. Comp. Psychol.* — 1938. — Vol. 26. - P. 121-129.
- Buller A. L., Monaghan D. T. Pharmacological heterogeneity of NMDA receptors: characterization of NR1a/NR2D heteromers expressed in *Xenopus* oocytes // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 320. - P. 87-94.
- Burdette D. E., Sackellares J. C. Felbamate pharmacology and use in epilepsy // *Clin. Neuropharmacol.* - 1994. - Vol. 17. - P. 389-402.
- Burns L. H., Robbins T. W., Everitt B. J. Differential effects of excitotoxic lesions of the basolateral amygdala, ventral subiculum and medial prefrontal cortex on responding with conditioned reinforcement and locomotor activity potentiated by intra-accumbens infusions of d-amphetamine // *Behav. Brain Res.* - 1993. - Vol. 55. - P. 167-183.
- Cabeza de Vaca S., Carr K. D. Food restriction enhances the central rewarding effect of abused drugs // *J. Neurosci.* - 1998. - Vol. 18. - P. 7502-7510.
- Cador M., Robbins T. W., Everitt B. J. Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interactions with ventral striatum // *Neuroscience.* — 1989. — Vol. 30. — P. 77-86.
- Cador M., Taylor J. R., Robbins T. W. Potentiation of the effects of reward-related stimuli by dopaminergic mechanisms in the nucleus accumbens // *Psychopharmacology.* — 1991. — Vol. 104. - P. 377-385.
- Cahusac P. M. B., Evans R. H., Hill R. G., Rodriguez R. E., Smith D. A. S. The behavioral effects of an N-methyl-aspartate receptor antagonist following application to the lumbar spinal cord of conscious rats // *Neuropharmacology.* - 1984. - Vol. 23. - P. 719-724.
- Calabresi P., Saiardi A., Pisani A., Baik J. H., Centonze D., Mercuri N. B., Bernardi G., Borrelli E. Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors // *J. Neurosci.* - 1997. - Vol. 17. - P. 4536-4544.
- Calcutt N. A., Chaplan S. R. Spinal pharmacology of tactile allodynia in diabetic rats // *Br. J. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 122. - P. 1478-1482.
- Cappell H., LeBlanc A. E. Aversive conditioning by psychoactive drugs: effects of morphine, alcohol, and chlordiazepoxide // *Psychopharmacologia.* - 1973. - Vol. 29. - P. 239-246.
- Cappell H., Roach C., Poulos C. S. Pavlovian control of cross-tolerance between pentobarbital and ethanol // *Psychopharmacology.* - 1981. - Vol. 74. - P. 54-57.

- Cappendijk S. L., de Vries R., Dzoljic M. R. Excitatory amino acid receptor antagonists and naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent mice // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1993. - Vol. 3. - P. 111-116.
- Carey R. J. Pavlovian conditioning between co-administered drug: elicitation of an apomorphine-induced antiparkinsonian response by scopolamine // *Psychopharmacology.* - 1991. - Vol. 104. - P. 463-469.
- Carey R. J. Septal lesions enhance hyperactivity induced either by amphetamine or lesions of the nucleus accumbens septi // *Behav. Brain Res.* - 1982. - Vol. 5. - P. 43-52.
- Carlezon W. A., Jr., Boundy V. A., Haile C N., Lane S. B., Kalb R. G., Neve R. L., Nestler E. J. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer // *Science.* - 1997. - Vol. 277. - P. 812-814.
- Carlsson M., Carlsson A. Dramatic synergism between MK-801 and clonidine with respect to locomotor stimulatory effect in monoamine-depleted mice // *J. Neural Transm.* - 1989. - Vol. 77. - P. 65-71.
- Carlsson M., Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease // *Trends. Neurosci.* - 1990. - Vol. 13. - P. 272-276.
- Carlsson M., Svensson A., Carlsson A. Synergistic interactions between muscarinic antagonists, adrenergic agonists and NMDA antagonists with respect to locomotor stimulatory effects in monoamine-depleted mice // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 343. - P. 568-573.
- Carlton P. L., Wolgin D. L. Contingent tolerance to the anorexigenic effects of amphetamine // *Physiol. Behav.* - 1971. - Vol. 7. - P. 221-223.
- Carlton S. M., Coggeshall R. E. Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations // *Brain Res.* - 1999. - Vol. 820. - P. 63-70.
- Carlton S. M., Hargett G. L. Treatment with the NMDA antagonist memantine attenuates nociceptive responses to mechanical stimulation in neuropathic rats // *Neuroscience Letters.* - 1995. - Vol. 198. - P. 115-118.
- Carroll M. E., Lac S. T. Autoshaping IV cocaine self-administration in rats: effects of nondrug alternative reinforcers on acquisition // *Psychopharmacology.* - 1993. - Vol. 110. - P. 5-12.
- Carroll M. E., Meisch R. A. Increased drug-reinforced behavior due to food deprivation // *Adv. Behav. Pharmacol.* - 1984. - Vol. 4. - P. 47-88.
- Carter B. L., Tiffany S. T. Cross-tolerance of associative and nonassociative morphine tolerance in the rat with mu- and kappa-specific opioids // *Psychopharmacology.* - 1996. - Vol. 123. - P. 289-296.
- Carter C J., L'Heureux R., Scatton B. Differential control by N-methyl-D-aspartate and kainate of striatal dopamine release *in vivo*: a transtriatal dialysis study // *J. Neurochem.* - 1988. - Vol. 51. - P. 462-468.
- Carter C, Avenet P., Benavides J., Besnard F., Biton B., Cudennec A., Duverger D., Frost J., Giroux C, Graham D., Langer S. Z., Nowicki J. P., Oblin A., Perrault G., Pigasse S., Rosen P., Sanger D., Schoemaker H., Thenot J. P., Scatton B. Ifenprodil and eliprodil: neuroprotective NMDA receptor antagonists and calcium channel blockers // *Excitatory amino acids — clinical results with antagonists* / Ed. P. L. Herding. - London: Academic Press, 1997. - P. 57-80.
- Castillo J., Davalos A., Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids // *Lancet.* - 1997. - Vol. 349. - P. 79-83.
- Cervo L, Samanin R. Effects of dopaminergic and glutamatergic receptor antagonists on the acquisition and expression of cocaine conditioning place preference // *Brain Res.* - 1995. - Vol. 673. - P. 242-250.

- Cervo L, Samanin R. Effects of dopaminergic and glutamatergic receptor antagonists on the establishment and expression of conditioned locomotion to cocaine in rats // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 731. — P. 31-38.
- Chait L. D., Wenger G. R., McMillan D. E. Effects of phencyclidine and ketamine on punished and unpunished responding by pigeons // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1981. — Vol. 15. — P. 145-148.
- Chan K. W., Duttory A., Yoburn B. C Magnitude of tolerance to fentanyl is independent of mu-opioid receptor density // *Eur. J. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 319. - P. 225-228.
- Chandler L. J., Harris R. A., Crews F. T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1998. - Vol. 19. - P. 491-495.
- Chandler L. J., Newsom H., Sumner C, Crews F. Chronic ethanol exposure potentiates NMDA excitotoxicity in cerebral cortical neurons // *J. Neurochem.* - 1993. - Vol. 60. - P. 1578-1581.
- Chandler L. J., Sutton G., Norwood D., Sumners C, Crews F. T. Chronic ethanol increases N-methyl-D-aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons // *Mol. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 51. - P. 733-740.
- Chaplan S. R., Malmberg A. B., Yaksh T. L. Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1997. - Vol. 280. - P. 829-838.
- Chapman A. G. Glutamate receptors in epilepsy // *Progr. Brain Res.* — 1998. — Vol. 116. — P. 371-383.
- Chapman A. G., Collins J. F., Meldrum B. S., Westerburg E. Uptake of a novel anticonvulsant compound, 2- $\alpha$ -7- $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ -[4,5- $^3$ H]bepiphenone; acid into mouse brain // *Neurosci. Lett.* — 1983. - Vol. 37. - P. 75-80.
- Chapman A. G., Meldrum B. S. Excitatory amino acid antagonists and epilepsy // *Biochem. Soc. Transact.* 1993. - Vol. 21. - P. 106-110.
- Chapman V., Dickenson A. H. Antinociceptive effects in the spinal cord of morphine and NMDA antagonists in combination // *Br. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 105. — P. 138.
- Chapman V., Dickenson A. H. Time-related roles of excitatory amino acid receptors during persistent noxiously evoked responses of rat dorsal horn neurones // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 703. — P. 45-50.
- Charpier S., Deniau J. M. In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. - P. 7036-7040.
- Chaudieu I., Alonso R., Mount H., Quirion R., Boksa P. Effects of L- and N-type  $Ca^{2+}$  channel antagonists on excitatory amino acid-evoked dopamine release // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 220. - P. 203-209.
- Chen C. S. A study of the alcohol tolerance effect and an introduction of a new behavioural technique // *Psychopharmacologia.* - 1968. - Vol. 12. - P. 433-440.
- Chen L, Gu Y. P., Huang L. Y. M. The opioid peptide dynorphin directly blocks NMDA receptor channels in the rat // *J. Physiol.* - 1995. - Vol. 482. - P. 575-581.
- Chen L, Huang L.-Y. M. Dynorphin actions on NMDA-activated currents in trigeminal neurons — a single channel analysis // *Soc. Neurosci. Abstr.* — 1993. — Vol. 19. — P. 1157.
- Chen L, Huang L.-Y. M. Protein kinase C reduces  $Mg^{2+}$  block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation // *Nature.* - 1992. - Vol. 356. - P. 521-523.
- Chen L, Huang L.-Y.M. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a  $\mu$  opioid // *Neuron.* — 1991. — Vol. 7. — P. 319-326.

- Chen N S , Moshaver A, Raymond L A Differential sensitivity of recombinant N-methyl-D-aspartate receptor subtypes to zinc inhibition // *Mol Pharmacol* — 1997 — Vol 51 — P 1015-1023
- Chen Y , Mestek A , Liu J , Hurley J A , Yu L Molecular cloning and functional expression of a  $\mu$ -opioid receptor from rat brain // *Mol Pharmacol* — 1993 — Vol 44 — P 8-12
- Chergui K , Lacey M G Modulation by dopamine D1-like receptors of synaptic transmission and NMDA receptors in rat nucleus accumbens is attenuated by the protein kinase C inhibitor Ro 32-0432 // *Neuropharmacology* - 1999 - Vol 38 - P 223-231
- Chesselet M F , Graybiel A M Striatal interneurons expressing somatostatin-like immunoreactivity: evidence for a peptidergic interneuronal system in the cat // *Neuroscience* — 1986 — Vol 17 - P 547-571
- Chiang C Y , Park S J , Kwan C L , Hu J W , Sessle B J NMDA receptor mechanisms contribute to neuroplasticity induced in caudal nociceptive neurons by tooth pulp stimulation // *J Neurophysiol* - 1998 - Vol 80 - P 2621-2631
- Chiang B , Christie M J Inhibition by opioid acting on  $\mu$ -opioid receptors of GABAergic and glutamatergic postsynaptic potentials in single rat periaqueductal gray neurons in vitro // *Br J Pharmacol* - 1994 - Vol 113 - P 303-309
- Chiang B , Christie M J Local opioid withdrawal in rat single periaqueductal gray neurons in vitro // *J Neurosci* - 1996 - Vol 16 - P 7128-7136
- Childress A R , Mozley P D , McElgin W , Fitzgerald J , Reivich M , O'Brien C P Limbic activation during cue-induced cocaine craving // *Am J Psych* — 1999 — Vol 156 — P 11-18
- Choi S , Lovinger D M Decreased probability of neurotransmitter release underlies striatal long-term depression and postnatal development of corticostriatal synapses // *Proc Natl Acad Sci USA* - 1997 - Vol 94 - P 2665-2670
- Christensen D , Idanpaan-Heikkilä J J , Guilbaud G , Kayser V The antinociceptive effect of combined systemic administration of morphine and the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 in a rat model of peripheral neuropathy // *Br J Pharmacol* — 1998 — Vol 125 — P 1641-1650
- Christie M J , Williams J T , Osborne P B , Bellchambers C E Where is the locus in opioid withdrawal? // *Trends Pharmacol Sci* - 1997 - Vol 18 - P 134-140
- Christoffersen C L , Meltzer L T Evidence for N-methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons: possible preferential role for N-methyl-D-aspartate receptors // *Neuroscience* - 1995 - Vol 67 - P 373-381
- Clements J D Transmitter time-course in the synaptic cleft: its role in central synaptic function // *Trends Neurosci* - 1996 - Vol 19 - P 163-171
- Clements J D , Lester R A J , Tong G , Jahr C E , Westbrook G L The time course of glutamate in the synaptic cleft // *Science* - 1992 - Vol 258 - P 1498-1501
- Chneschmidt B V , Williams M , Witoslawski J J Restoration of shock suppressed behavior by treatment with (+) 5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties // *Drug Dev Res* - 1982 - Vol 2 - P 147-163
- Coderre T J The role of excitatory amino acid receptors and intracellular messengers in persistent nociception after tissue injury in rats // *Mol Neurobiol* — 1993 — Vol 7 — P 229-246
- Coderre T J , Van Empe I The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents: 1. Comparison of the antinociceptive activity of various classes of EAA antagonists in mechanical, thermal and chemical nociceptive tests // *Pain* — 1994a — Vol 59 — P 345-352
- Coderre T J , Van Empe I The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents: 2. Assessment of the antinociceptive activity of combinations of competitive and non-

- competitive NMDA antagonists with agents acting at allosteric-glycine and polyamine receptor sites // *Pain*. - 19946. - Vol. 59. - P. 353-359.
- Cohen M., Keats A. S., Krivoy W., Ungar G. Effect of actinomycin D on morphine tolerance // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1965. - Vol. 119. - P. 381-384.
- Colley P. A., Routtenberg A. Long-term potentiation as synaptic dialogue // *Brain Res. Rev.* — 1993.-Vol. 18.-P. 115-122.
- Collingridge G. L., Singer W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1990. - Vol. 11. - P. 290-296.
- Colombo G., Grant K. A. NMDA receptor complex antagonists have ethanol-like discriminative stimulus effects // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1992. - Vol. 654. - P. 421-423.
- Colpaert F. C. Drug discrimination: no evidence for tolerance to opiates // *Pharmacol. Rev.* — 1995. - Vol. 47. - P. 605-629.
- Colpaert F. C. System theory of pain and of opiate analgesia: no tolerance to opiates // *Pharmacol. Rev.* - 1996. - Vol. 48. - P. 355-402.
- Colpaert F. C., Kuypers J. J. M. D., Niemegeers C. J. E., Janssen P. A. J. Discriminative stimulus properties of fentanyl and morphine: tolerance and dependence // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1976. - Vol. 5. - P. 401-408.
- Commons K. G., van Bockstaele E. J., Pfaff D. W. Frequent colocalization of mu opioid and NMDA-type glutamate receptors at postsynaptic sites in periaqueductal gray neurons // *J. Comp. Neurol.* - 1999. - Vol. 408. - P. 549-559.
- Consolo S., Salmoiraghi P., Amoroso D., Kolasa K. Treatment with oxitracetam or choline restores cholinergic biochemical and pharmacological activities in striata of decorticated rats // *J. Neurochem.* - 1990. - Vol. 54. - P. 571-577.
- Contreras E., Tamayo L., Amigo M. Calcium channel antagonist increase morphine-induced analgesia and antagonize morphine tolerance // *Eur. J. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 148. — P. 463-466.
- Cook L., Davidson A. B. Effects of behaviorally active drugs in a conflict punishment procedure in rats // *The Benzodiazepines* / Eds. S. Garattini, E. Mussini, L. O. Randall — New York, NY: Raven Press, 1973. - P. 327-345.
- Corbett D., Evans S., Thomas C., Wang D., Jonas R. A. MK-801 reduced cerebral ischemic injury by inducing hypothermia // *Brain Res.* - 1990. — Vol. 514. - P. 300-304.
- Cory-Slechta D. A., Widzowski D. V. Low level lead exposure increases sensitivity to the stimulus properties of D1 and D2 agonists // *Brain Res.* - 1991. - Vol. 553. - P. 65-74.
- Cotterell K. L., Croucher M. J., Bradford H. F. Weak anticonvulsant activity of CGP 37849 and CGP 39551 against kindled seizures following systemic administration // *Eur. J. Pharmacol.* 1992. - Vol. 214. - P. 285-287.
- Coutinho S. V., Urban M. O., Gebhart G. F. Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia // *Pain*. — 1998. — Vol. 78. — P. 59-69.
- Coutinho-Netto J., Abdul-Ghani A., Bradford H. F. Suppression of evoked and spontaneous release of neurotransmitters in vivo by morphine // *Biochem. Pharmacol.* — 1980. — Vol. 29. — P. 2777-2780.
- Cox J., Guthrie R., Macrae M., Kehoe E. J. MK-801 impairs acquisition and expression of conditioned responses in the rabbit nictitating membrane preparation // *Psychobiology*. — 1994. — Vol. 22.-P. 156-166.
- Crain S. M., Shen K.-F. Etorphine elicits anomalous excitatory opioid effects on sensory neurons treated with GM1 ganglioside or pertussis toxin in contrast to its potent inhibitory effects on naive or chronic morphine-treated cells // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 741. — P. 275-283.

- Crain S. M., Shen K.-F. Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1990. - Vol. 11. - P. 77-81.
- Crain S. M., Shen K.-F., Chalazanitis A. Opioids excite rather than inhibit sensory neurons after chronic opioid exposure of spinal cord ganglion cultures // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 455. — P. 99-109.
- Crescimanno G., Sorbera F., Emmi A., Amato G. Inhibitory effect of A10 dopaminergic neurons of the ventral tegmental area on the orienting response evoked by acoustic stimulation in the cat // *Brain Res. Bull.* - 1998. - Vol. 45. - P. 61-65.
- Cross A. J., Murray T. K., Snape M. F. Characterization of learning and memory deficits following NMDA receptor antagonism // *Amino Acids.* - 1995. - Vol. 8. - P. 79-87.
- Croucher M. J., Cotterell K. L., Bradford H. F. Amygdaloid kindling by repeated focal N-methyl-D-aspartate administration: comparison with electrical kindling // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 286. - P. 265-271.
- Croucher M. J., Cotterell K. L., Bradford H. F. Competitive NMDA receptor antagonists raise electrically kindled generalized seizure thresholds // *Neurochem. Res.* — 1992. — Vol. 17. — P. 409-413.
- Croucher M. J., Ruffle K. L., Bradford H. F. The effects of focal N-methyl-D-aspartate pretreatment on the parameters of amygdaloid electrical kindling // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. — Vol. 319. — P. 207-213.
- Crowder J. M., Norris D. K., Bradford H. F. Morphine inhibition of calcium fluxes, neurotransmitter release and protein and lipid phosphorylation in brain slices and synaptosomes // *Biochem. Pharmacol.* - 1986. - Vol. 35. - P. 2501-2507.
- Cull-Candy S. G., Brickley S. G., Misra C., Feldmeyer D., Momiya A., Farrant M. NMDA receptor diversity in the cerebellum: identification of subunits contributing to functional receptors // *Neuropharmacology.* - 1998. - Vol. 37. - P. 1369-1380.
- Cunningham C. L., Malott D. H., Dickinson S. D., Risinger F. O. Haloperidol does not alter expression of ethanol-induced conditioned place preference // *Behav. Brain Res.* — 1992. — Vol. 50. — P. 1-5.
- Curtis D. R., Watkins J. C. The excitation and depression of spinal neurones by structure related amino acids // *J. Neurochem.* - 1960. - Vol. 6. - P. 117-141.
- Czuczwar S. J., Turski W. A., Kleinrok Z. Interactions of excitatory amino acid antagonists with conventional antiepileptic drugs // *Metab. Brain Dis.* — 1996. — Vol. 11. — P. 143-152.
- Dai H., Carey R. J. The NMDA receptor antagonist MK-801 can impair attention to exteroceptive stimuli // *Behav. Brain Res.* - 1994. - Vol. 62. - P. 149-156.
- Dambisya Y. M., Lee T.-L. Role of nitric oxide in the induction and expression of morphine tolerance and dependence in mice // *Br. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 117. — P. 914-918.
- Damianopoulos E. N., Carey R. J. Evidence for N-methyl-D-aspartate receptor mediation of cocaine induced corticosterone release and cocaine conditioned stimulant effects. — *Behav. Brain Res.* - 1995. - Vol. 68. - P. 219-228.
- Damsma G., Robertson G. S., Tham C. S., Fibiger H. C. Dopaminergic regulation of striatal acetylcholine release: importance of D1 and N-methyl-D-aspartate receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1991. - Vol. 259. - P. 1064-1072.
- Danysz W., Dyr W., Jankowska E., Glazewski S., Kostowski W. The involvement of NMDA receptors in acute and chronic effects of ethanol // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1992. — Vol. 16. — P. 499-504.
- Danysz W., Parsons C. G., Kornhuber J., Schmidt W. J., Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents — preclinical studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1997. - Vol. 21. - P. 455-468.

- Danysz W., Parsons C.G. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: Physiological significance and possible therapeutic applications // *Pharmacol. Rev.* — 1998. — Vol. 50. — P. 597-664.
- Danysz W., Zajackowski W., Parsons C. G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands // *Behav. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 6. - P. 455-474.
- D'Aquila P. S., Collu M., Pani L., Gessa G. L., Serra G. Antidepressant-like effect of selective dopamine D1 receptor agonists in the behavioural despair animal model of depression // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 262. - P. 107-111.
- Das S., Sasaki Y. F., Rothe T., Premkumar L. S., Takasu M., Crandall J. E., Dikkes P., Conner D. A., Rayudu P. V., Cheung W., Chen H. S., Lipton S. A., Nakanishi N. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A // *Nature.* — 1998. — Vol. 393. - P. 377-381.
- Dauge V., Lena I. CCK in anxiety and cognitive processes // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1998. — Vol. 22. - P. 815-825.
- Davidson E. M., Carlton S. M. Intraplantar injection of dextrorphan, ketamine or memantine attenuates formalin-induced behaviors // *Brain Res.* - 1998. - Vol. 785. - P. 136-142.
- Davidson E. M., Coggeshall R. E., Carlton S. M. Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test // *Neuroreport.* — 1997. — Vol. 8. - P. 941-946.
- Davidson M. D., Wilce P., Shanley B. C Increased sensitivity of the hippocampus in ethanol-dependent rats to toxic effect of N-methyl-D-aspartic acid *in vivo* // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 606. - P. 5-9.
- Davidson M., Shanley B., Wilce P. Increased NMDA-induced excitability during ethanol withdrawal: a behavioural and histological study // *Dev. Brain Res.* - 1995. - Vol. 674. - P. 91-96.
- Davies J., Watkins J. C. Role of excitatory amino acid receptors in mono- and polysynaptic excitation in the cat spinal cord // *Exp. Brain Res.* - 1983. - Vol. 49. - P. 280-290.
- Davies J. A. Remacemide hydrochloride: a novel antiepileptic agent // *Gen. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 28. - P. 499-502.
- Davies S. N., Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in «wind-up» of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat // *Brain Res.* - 1987. — Vol. 424. — P. 402-406.
- Davies S. N., Martin D., Millar J. D., Aram J. A., Church J., Lodge D. Differences in results from *in vivo* and *in vitro* studies on the use-dependency of N-methylaspartate antagonism by MK-801 and other phencyclidine receptor ligand // *Eur. J. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 145. — P. 141-151.
- Davies W. M., Smith S. G. Role of conditioned reinforcers in the initiation, maintenance and extinction of drug-seeking behavior // *Pavlov J.* - 1976. - Vol. 11. — P. 222-236.
- Davis A. M., Inturrisi C. E. *rf*-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1999. - Vol. 289. - P. 1048-1053.
- Davis H. P., Tribuna J., Pulsinelli W. A., Volpe B. T. Reference and working memory of rats following hippocampal damage induced by transient forebrain ischemia // *Physiol. Behav.* — 1986. — Vol. 37. - P. 387-392.
- Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? // *Biol. Psychiatry.* - 1998. - Vol. 44. - P. 1239-1247.
- Davis M. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 1997. - Vol. 9. - P. 382-402.
- Davis M. W., Khalsa J. H. Some determinants of aggressive behavior induced by morphine withdrawal // *Psychon. Sci.* - 1971. - Vol. 24. - P. 13-15.

- Davis S., Helfaer M. A., Traystman R. J., Hum P. D. Parallel antioxidant and antiexcitotoxic therapy improves outcome after incomplete global cerebral ischemia in dogs // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28. - P. 198-204.
- Day J. C., Piazza P. V., Le Moal M., Maccari S. Cocaine-induced increase in cortical acetylcholine release: interaction with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Eur. J. Neurosci*. — 1996. — Vol. 9. - P. 1130-1136.
- De Biasi S., Rustioni A. Glutamate and substantia P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1988. - Vol. 85. - P. 7820-7824.
- De Catanzaro D., Douglas A., Griffiths J., Muir C. Differential sexual activity of isolated and group-housed male mice: Lack of substantial influence of acute and chronic naloxone administration // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 55. - P. 169-174.
- De Montis M. G., Gambarana C., Ghiglieri O., Tagliamonte A. Reversal of stable behavioural modifications through NMDA receptor inhibition in rats // *Behav. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 562-567.
- De Montis M. G., Gambarana C., Meloni D. Long-term imipramine effects are prevented by NMDA receptor blockade // *Brain Res.* - 1993. - Vol. 606. - P. 63-67.
- De Sarro G., De Sarro A., Ammendola D., Patel S. Lack of development of tolerance to anticonvulsant effects of two excitatory amino acid antagonists, CGP 37849 and CGP 39551 in genetically epilepsy-prone rats // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 734. - P. 91-97.
- De Souza M. M., Schenberg L. C., de Padua Carobrez A. NMDA-coupled periaqueductal gray glycine receptors modulate anxiolytic drug effects on plus-maze performance // *Behav. Brain Res.* - 1998. - Vol. 90. - P. 157-165.
- De Vries T. J., Schoffelmeer A. N., Binnekade R., Mulder A. H., Vanderschuren L. J. MK-801 reinstates drug-seeking behaviour in cocaine-trained rats // *Neuroreport*. — 1998. — Vol. 9. — P. 637-640.
- de Wit H., Stewart J. Drug reinstatement of heroin-reinforced responding in the rat // *Psychopharmacology*. - 1983. - Vol. 79. - P. 29-31.
- de Wit H., Stewart J. Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat // *Psychopharmacology*. - 1981. - Vol. 75. - P. 134-143.
- Debonnel G., de Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders // *Life Sci*. — 1996. - Vol. 58. - P. 721-734.
- Del Pozo E., Barrios M., Baeyens J. M. The NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK-801) stereoselectively inhibits morphine induced place preference conditioning in mice // *Psychopharmacology*. - 1996. - Vol. 125. - P. 209-213.
- DeLander G. E., Wahl J. J. Descending systems activated by morphine (ICV) inhibit kainic acid (IT)-induced behavior // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1991. - Vol. 39. - P. 155-159.
- DeLander G. E., Wahl J. J. Morphine (intracerebroventricular) activates spinal systems to inhibit behavior induced by putative pain neurotransmitter // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1989. — Vol. 251. - P. 1090-1095.
- DeLorenzo R. J., Pal S., Sombati S. Prolonged activation of the N-methyl-D-aspartate receptor- $Ca^{i+}$  transduction pathway causes spontaneous recurrent epileptiform discharges in hippocampal neurons in culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1998. - Vol. 95. - P. 14482-14487.
- Desce J. M., Godeheu G., Galli T., Artaud F., Cherami A., Glowinski J. L-Glutamate-evoked release of dopamine from synaptosomes of the rat striatum: involvement of AMPA and N-methyl-D-aspartate receptors // *Neuroscience*. - 1992. — Vol. 47. - P. 333-339.

- Detweiler D J , Rohde D S , Basbaum A I Spinal cord FOS-like immunoreactivity (FU) during precipitated abstinence comparison with patterns evoked by noxious stimulation // Proc 7th World Congress Pain - Seattle IASP Publications, 1993 - P 459
- Di Chiara G The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation // Drug Alcohol Depend - 1995 - Vol 38 - P 95-137
- Di Chiara G , Imperato A Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats // Proc Natl Acad Sci USA — 1988 - Vol 85 - P 5274-5278
- Di Chiara G , Imperato A Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats // J Pharmacol Exp Ther - 1988 - Vol 248 - P 1067-1080
- Di Chiara G , Morelh M Dopamine-acetylcholine glutamate interactions in the striatum // Adv Neurol - 1993 - Vol 60 - P 102-106
- Diana M , Pistis M Muntoni A L , Gessa G L Ethanol withdrawal does not induce a reduction in the number of spontaneously active dopaminergic neurons in the mesolimbic system // Brain Res - 1995 - Vol 682 - P 29-34
- Diana M , Rosssetti Z L , Geissler G , Rewarding and aversive effects of ethanol interplay of GABA, glutamate and dopamine // Alcohol Alcoholism - 1993 - Vol 2 - P 315-319
- Dickenson A H Neuropathology of opioid poorly responsive pain // Cancer Surv — 1994 — Vol 21 - P 5-16
- Dickenson A H Chapman V Green G M The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord // Gen Pharmacol - 1997 - Vol 28 - P 633-638
- Dickenson A H Sullivan A G Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurons in the rat // Brain Res — 1990 — Vol 506 — P 31-39
- Dickenson A H , Sullivan A F NMDA-receptors and central hyperalgesic states // Pain — 1991 - Vol 46 - P 344-345
- Dietrich W D Lin B Globus M Y , Green E J , Ginsberg M D , Busto R Effect of delayed MK 801 (dizocilpine) treatment with or without immediate postischemic hypothermia on chronic neuronal survival after global forebrain ischemia in rats // J Cereb Blood Flow Metab — 1995 - Vol 15 - P 960-968
- Dijk S N Francis P T Stratmann G C , Bowen D M Cholinomimetics increase glutamate outflow via an action on the corticostriatal pathway implications for Alzheimer's disease // J Neurochem - 1995 - Vol 65 - P 2165-2169
- Dingledine R // New developments in glutamate pharmacology therapeutic implications — Orlando FL IBC, 1999 - P 2
- Dingledine R N-methyl-D-aspartate activates voltage dependent calcium conductance in rat hippocampal pyramidal cells // J Physiol - 1983 - Vol 343 - P 385-405
- Dingledine R Borges K , Bowie D , Traynelis S F The glutamate receptor ion channels // Pharmacol Rev - 1999 - Vol 51 - P 7-61
- Ditzler K Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome A double-blind, placebo controlled trial // Arzneimittel-Forschung — 1991 — Vol 41 — P 773-780
- Dole V P , Nyswander M E , Kreek M J Narcotic blockade // Arch Intern Med — 1966 — Vol 118 - P 304-309
- Donaldson L F , Hanley M R Villablanca A C Inducible receptors // Trends Pharmacol Sci — 1997 - Vol 18 - P 171-181

- Donat J F, Cortey A, Daval J L Selective alterations in binding kinetic parameters and allosteric regulation of N-methyl-D-aspartate receptors after prolonged seizures in the developing rat brain // *Pediatr Res* - 1998 - Vol 43 - P 415-420
- Dostrovsky J O, Pomeranz B Interaction of iontophoretically applied morphine with responses of interneurons in spinal cord // *Exp Neurol* — 1976 — Vol 52 — P 325-338
- Doty P, Dykstra L A, Picker M J Delta 9-tetrahydrocannabinol interactions with phencyclidine and ethanol effects on accuracy and rate of responding // *Pharmacol Biochem Behav* — 1992 - Vol 43 - P 61-70
- Dougherty P M, Willis W D Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microionophoretic application of NMDA and substance P // *Pain* - 1991 - Vol 47 - P 85-93
- Dravohna O A, Medvedev I O, Beshpalov A Y Behavioral effects of glutamate receptor agonists in morphine dependent rats // *Behav Pharmacol* - 1999 - Vol 10 - P 359-366
- Dravohna O, Belozertseva I, Danysz W, Sukhotina I, Beshpalov A Repeated exposures to NMDA receptor channel blockers in mice: no sign of intensification of morphine tolerance and dependence // *Pharmacol Biochem Behav* - 1999a - Vol 63 - P 613-619
- Drejer J, Honoi T, Schousboe A Excitatory amino acid-induced release of <sup>3</sup>H-GABA from cultured mouse cerebral cortex interneurons // *J Neurosci* — 1987 — Vol 7 — P 2910-2917
- Druhan J P, Rajabi H, Stewart J MK-801 increases locomotor activity without elevating extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens // *Synapse* — 1996 — Vol 24 — P 135-146
- Druhan J P, Wilentz W B Effects of the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, CPP, on the development and expression of conditioned hyperactivity and sensitization induced by cocaine // *Behav Brain Res* - 1998 - Vol 102 - P 195-210
- Dubner R Neuronal plasticity and pain following peripheral tissue inflammation or nerve injury // *Proc 6th World Congress on Pain — Amsterdam Elsevier, 1991 — P 263*
- Duke M A, O'Neal J, McDougall S A Ontogeny of dopamine agonist-induced sensitization: Role of NMDA receptors // *Psychopharmacology* - 1997 - Vol 129 - P 153-160
- Duman R S, Tallman J F, Nestler E J Acute and chronic opiate regulate adenylyl cyclase in brain: specific effects in locus coeruleus // *J Pharmacol Exp Ther* — 1988 — Vol 246 — P 1033-1039
- Dunah A W, Luo J, Wang Y H, Yasuda R P, Wolfe B B Subunit composition of N-methyl-D-aspartate receptors in the central nervous system that contain the NR2D subunit // *Mol Pharmacol* - 1998 - Vol 53 - P 429-437
- Dunah A W, Yasuda R P, Luo J, Wang Y-H, Prybylowski K L, Wolfe B B Biochemical studies of the structure and function of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptors // *Mol Neurobiol* - 1999 - Vol 19 - P 151-179
- Dunbar S A, Pulai I J Repetitive opioid abstinence causes progressive hyperalgesia sensitive to N-methyl-D-aspartate receptor blockade in the rat // *J Pharmacol Exp Ther* — 1998 — Vol 284 - P 678-686
- Dunn R W, Corbett R, Fielding S Effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and NMDA receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze // *Eur J Pharmacol* — 1989 — Vol 169 - P 1-10
- Dunworth S J, Stephens D N Sensitization to repeated withdrawal, in mice treated chronically with diazepam, is blocked by an NMDA receptor antagonist // *Psychopharmacology* — 1998 - Vol 136 - P 308-310
- Duttaioy A, Yoburn B C The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance // *Anesthesiology* — 1995 - Vol 82 - P 1226-1236

- Duval D., Roome N., Gauffeny C, Nowicki J. P., Scatton B. SL 82.0715, an NMDA antagonist acting at the polyamine site, does not induce neurotoxic effects on rat cortical neurons // *Neurosci. Lett.* - 1992. - Vol. 137. - P. 193-197.
- Dyker A. G., Lees K. R. Safety and tolerability of GV150526 (a glycine site antagonist at the N-methyl-D-aspartate receptor) in patients with acute stroke // *Stroke.* — 1998. — Vol. 30. — P. 986-992.
- Ebert B., Thorkildsen C, Andersen S., Christrup L. L., Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. // *Biochem. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 553-559.
- Ebert U., Wlaz P., Loscher W. Anticonvulsant effects by combined treatment with a glycine<sub>B</sub> receptor antagonist and a polyamine site antagonist in amygdala-kindled rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 322. - P. 179-184.
- Ehlers M. D., Fung E. T., O'Brien R. J., Haganir R. L. Splice variant-specific interaction of the NMDA receptor subunit NR1 with neuronal intermediate filaments // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. - P. 720-730.
- Ehlers M. D., Tingley W. G., Haganir R. L. Regulated subcellular distribution of the NR1 subunit of the NMDA receptor // *Science.* - 1995. - Vol. 269. - P. 1734-1737.
- Ehlers M. D., Zhang S., Bernhardt J. P., Haganir R. L. Inactivation of NMDA receptors by direct interaction of calmodulin with the NR1 subunit // *Cell.* - 1996. - Vol. 84. - P. 745-755.
- Ehrman R. N., Robbins S. J., Cornish J. W. Failure of ritanserin to block cocaine cue reactivity in humans // *Drug Alcohol Depend.* - 1996. - Vol. 42. - P. 167-174.
- Eide K., Stubhaug H., Oye I., Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia // *Pain.* - 1995. - Vol. 61. - P. 221-228.
- Eisenberg R. M. Further studies on the acute dependence produced by opiate-naive rats // *Life Sci.* - 1982. - Vol. 31. - P. 1531-1540.
- Elliott K., Hynansky A., Inturrisi C. E. Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine // *Pain.* - 1994a. - Vol. 59. - P. 361-368.
- Elliott K., Kest B., Man A., Kao B., Inturrisi C. E. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, mu and kappa opioid tolerance, and perspectives on new analgesic drug development // *Neuropsychopharmacology.* - 1995. - Vol. 13. - P. 347-356.
- Elliott K., Minami N., Kolesnikov Y. A., Pasternak G. W., Inturrisi C. E. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to kappa opioids // *Pain.* - 1994b. - Vol. 56. - P. 69-75.
- Emmett-Oglesby M. W., Harris C. M., Lane J., Lai H. Withdrawal from morphine generalizes to a pentylenetetrazol stimulus // *Neuropeptides.* — 1984. — Vol. 5. — P. 37-40.
- Emmett-Oglesby M. W., Herz A. Opioid modulation of the discriminative stimulus produced by pentylenetetrazol // *Psychopharmacology.* - 1987. - Vol. 92. - P. 313-319.
- Emmett-Oglesby M. W., Shippenberg T. S., Herz A. Tolerance and cross-tolerance to the discriminative stimulus properties of fentanyl and morphine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1988. — Vol. 245. - P. 17-23.
- Emmett-Oglesby M.W. Sensitization and tolerance to the motivational and subjective effects of psychostimulants // *The neurobiology of cocaine: cellular and molecular mechanisms* / Ed. R. T. Hammer - CRC Press: Boca Raton, 1995. - P. 31-47.
- Erb S., Shaham Y., Stewart J. Stress reinstates cocaine-seeking behavior after prolonged extinction and a drug-free period // *Psychopharmacology.* - 1996. - Vol. 128. - P. 408-412.

- Erden B. F., Ozdemirci S., Yildiran G., Utkan T., Gacar N., Ulak G. Dextromethorphan attenuates ethanol withdrawal syndrome in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1999. — Vol. 62. — P. 537-541.
- Evans R. H., Francis A. A., Hunt K., Oakes D. J., Watkins J. C. Antagonism of excitatory amino acid-induced responses and of synaptic excitation in the isolated spinal cord of the frog // *Br. J. Pharmacol.* - 1979. - Vol. 67. - P. 591-603.
- Evans R. H., Francis A. A., Jones A. W., Smith D. A. S., Watkins J. C. The effect of a series of omega-phosphonic-alpha-carboxylic amino acids on electrically evoked and excitant amino acid-induced responses in isolated spinal cord preparations // *Br. J. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 75. — P. 65-75.
- Everitt B. J. Sexual motivation: a neural and behavioural analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1990. — Vol. 14. - P. 217-232.
- Fagni L., Baundry M., Lynch G. Classification and properties of acidic amino acid receptors in hippocampus. 1. Electrophysiological studies of an apparent desensitization and interactions with drugs which block transmission // *J. Neurosci.* - 1983. - Vol. 3. - P. 1538-1546.
- Faingold C. L., N'Gouemo P., Riaz A. Ethanol and neurotransmitter interactions — from molecular to integrative effects // *Progr. Neurobiol.* - 1998. - Vol. 55. - P. 509-535.
- Falk J. L. The nature and determinants of adjunctive behavior // *Physiol. Behav.* — 1971. — Vol. 6. - P. 577-588.
- Falk J. L. The origin and functions of adjunctive behavior // *Animal Learn. Behav.* — 1977. — Vol. 5. - P. 325-335.
- Farber N. B., Newcomer J. W., Olney J. W. The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease // *Progr. Brain Res.* — 1998. — Vol. 116. — P. 421-437.
- Farrant M., Feldmeyer D., Takahashi T., Cull-Candy S. G. NMDA-receptor single channel diversity in the developing cerebellum // *Nature.* - 1994. - Vol. 368. - P. 335-339.
- Felsby S., Nielsen J., Arendt-Nielsen L., Jensen T. S. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride // *Pain.* — 1996. — Vol. 64. — P. 283-291.
- Feng J. Q., Kendig J. J. The NMDA receptor antagonist MK-801 differentially modulates  $\mu$  and  $\kappa$  opioid actions in spinal cord in vitro // *Pain.* — 1996. — Vol. 66. — P. 343-349.
- Ferkany J. W., Hamilton G. S., Patch R. J., Huang Z., Borosky S. A., Bednar D. L., Jones B. E., Zubrowski R., Willetts J., Karbon E. W. Pharmacological profile of NPC 17742 (2R,4R,5S-(2-amino-4,5-(1,2-cyclohexyl)-7-phosphonoheptanoic acid), a potent, selective and competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1993. - Vol. 264. - P. 256-264.
- Fernandes M., Kluwe S., Coper H. Development and loss of tolerance to morphine in the rats // *Psychopharmacology.* - 1982. - Vol. 78. - P. 234-238.
- Ferre S., Gimenes-Llort L., Artigas F., Martinez E. Motor activation in short- and long-term reserpinized mice: role of N-methyl-d-aspartate, dopamine  $D_1$  and dopamine  $D_2$  receptors // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 255. - P. 203-213.
- Fibiger H. C., Carter D. A., Phillips A. G. Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxydopamine: Evidence for mediation by motor deficits rather than by reduced reward // *Psychopharmacology.* - 1976. - Vol. 47. - P. 21-27.
- Fields H. L., Barbara N. M., Heinricher M. M. Brainstem neuronal circuitry underlying the antinociceptive action of opiates // *Progress in Brain Research*, Vol. 77 / Ed. H. L. Fields, J. M. Besson. - Amsterdam: Elsevier, 1988. - P. 245-257.

- File S. E., Fernandes C. Dizocilpine prevents the development of tolerance to the sedative effects of diazepam in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1994. - Vol. 47. - P. 823-826.
- Fink H., Rex A., Voits M., Voigt J. P. Major biological actions of CCK — a critical evaluation of research findings // *Exp. Brain Res.* - 1998. - Vol. 123. - P. 77-83.
- Fiorino D. F., Phillips A. G. Facilitation of sexual behavior in male rats following d-amphetamine-induced behavioral sensitization // *Psychopharmacology.* — 1999. — Vol. 142. — P. 200-208.
- Fitzgerald L. W., Ortiz J., Hamedani A. G., Nestler E. J. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: Common adaptations among cross-sensitizing agents // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 274-282.
- Flaten M. A., Grawe R. W., Dahl C. B., Haug T. Aversive and compensatory classical conditioning with diazepam as conditioned stimulus // *Scand. J. Psychol.* — 1991. — Vol. 32. — P. 70-78.
- Follesa P., Ticku M. K. Chronic ethanol-mediated up-regulation of the iV-methyl-D-aspartate receptor polypeptide subunits in mouse cortical neurons in culture // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. - P. 13297-13299.
- Fontana D. J., Post R. M., Pert A. Conditioned increases in mesolimbic dopamine overflow stimuli associated with cocaine // *Brain Res.* - 1993. - Vol. 629. - P. 31-39.
- Ford R. D., Balster R. L. Schedule-controlled behavior in the morphine-dependent rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1976. - Vol. 4. - P. 569-573.
- Foster A. C., Gill R., Woodruff G. N. Neuroprotective effects of MK-801 *in vivo*: selectivity and evidence for delayed degeneration mediated by NMDA receptor activation // *J. Neurosci.* — 1988. - Vol. 8. - P. 4745-4754.
- France C. P. Discrimination among morphine, saline and naltrexone in rhesus monkeys receiving morphine subchronically // *Behav. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 15-20.
- Francis P. T., Bowen D. M. Neuronal pathology in relation to molecular biology and treatment of Alzheimer's disease // *Mol. Cell Biol. Human Dis.* - 1994. - Vol. 4. - P. 25-54.
- Frank D. A., Greenberg M. E. CREB: a mediator of long-term memory from mollusks to mammals // *Cell.* - 1994. - Vol. 79. - P. 5-8.
- Franklin S. O., Elliott K., Zhu Y. S., Wahlestedt C., Inturrisi C. E. Quantification of NMDA receptor (NMDAR1) messenger RNA levels in the adult and developing rat CNS // *Mol. Brain Res.* - 1993. - Vol. 19. - P. 93-100.
- Franklin S. R., Tang A. H. Dopamine agonists facilitate footshock-elicited locomotion in rats, and suppress lever-press responding for food // *Psychopharmacology.* — 1995. — Vol. 121. — P. 480-484.
- Fraser C. M., Cooke M. J., Fisher A., Thompson I. D., Stone T. W. Interactions between ifenprodil and dizocilpine on mouse behaviour in models of anxiety and working memory // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1996. - Vol. 6. - P. 311-316.
- Fredholm B. B., Battig K., Ffolmen J., Nehlig A., Zvartau E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51. - P. 83-133.
- French E. D. Phencyclidine and the midbrain dopamine system: electrophysiology and behavior // *Neurotoxicol. Teratol.* - 1994. - Vol. 16. - P. 355-362.
- Fritze J., Walden J. Clinical findings with nimodipine in dementia: test of the calcium hypothesis // *J. Neural. Transm.* - 1995. - Vol. 46. - P. 439-453.
- Fundytus M. E., Coderre T. J. Effect of activity at metabotropic, as well as ionotropic (NMDA), glutamate receptors on morphine dependence // *Br. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 113. — P. 1215-1220.

- Ganchar S , Mayer A. Sensitization to apomorphine-induced rotational behavior in 6-OHDA-lesioned rats: Effects of NMDA antagonists on drug response // *Brain Res.* - 1995. - Vol. 682 — P. 63-68
- Garcia-Munoz M., Patino P., Mashah E., Young S. J., Groves P. M. Glutamate-dependent long-term presynaptic changes in corticostriatal excitability // *Neuroscience.* — 1996. — Vol. 73 — P 109-119
- Gams P. A , Kilpatnck M., Bunn M. A., Michael D., Walker Q. D., Wightman R. M. Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation // *Nature.* — 1999. - Vol. 398. - P. 67-69.
- Garthwaite J , Boulton C. L. Nitric oxide signaling in the central nervous system // *Annu Rev. Physiol* - 1995 - Vol 57. - P. 683-706.
- Gellert V F., Holzman S G. Discriminative stimulus effects of morphine withdrawal in the dependent rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1979. - Vol 211. - P. 596-605.
- Gellert V F., Sparber S. B. Effects of morphine withdrawal on food competition hierarchies and fighting behavior in rats // *Psychopharmacology* — 1979 — Vol 60 — P 165-172.
- Gerak L R , France C P Changes in sensitivity to the rate-decreasing effects of opioids in pigeons treated acutely or chronically with 1-alpha-acetylmethadol // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1997. - Vol. 281 - P . 799-809
- Gerber G. J., Stretch R Drug-induced reinstatement of extinguished self-administration behavior in monkeys // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1975. - Vol. 3. - P. 1055-1061.
- Gerber G , Kangrga I, Ryu P D , Larew J. C., Randic M. Multiple effects of phorbol esters in the rat spinal dorsal horn // *J. Neurosci.* - 1989. - Vol. 9. - P. 3606-3617.
- Gerfen C. R The neostriatal mosaic striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination // *Science.* - 1990 - Vol 246 - P. 385-388
- Gill R , Foster A C., Woodruff G. N. MK-801 is neuroprotective in gerbils when administered in post-ischemic period // *Neuroscience.* — 1988. — Vol. 25. — P. 847-855.
- Giuffra M E, Sethy V H , Davis T. L, Mouradian M. M , Chase T N. Milacemide therapy for Parkinson's disease // *Movement Disord.* — 1993 — Vol 8 — P 47-50.
- Gleason S D , Shannon H E. Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice // *Psychopharmacology* - 1997 - Vol 129 - P 79-84
- Ghck S D , Maisonneuve I M , Pearl S M Evidence for roles of kappa-opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine // *Brain Research* — 1997 — Vol 749 — P 340-343
- Globus M Y , Busto R , Martinez E , Valdes I, Dietrich W D , Ginsberg M D Comparative effect of transient global ischemia on extracellular levels of glutamate, glycine, and gamma-aminobutyric acid in vulnerable and nonvulnerable brain regions in the rat // *J Neurochem* — 1991 — Vol 57 - P 470-478
- Gmerek D E , Katz J L , France C P, Woods J H Systemic and intracerebroventricular effects of opioid peptides in withdrawn morphine-dependent rhesus monkeys // *Life Sci* — 1983 — Vol 33 - P 361-364
- Gnegy M E , Hewlett G H K , Pimputkar G Ilalopendol and MK-801 block increases in striatal calmodulin resulting from repeated amphetamine treatment // *Brain Res* — 1996 — Vol 734 - P 35-42
- Goettl V M , Larson A A Antinociception induced by 3-((+)-2-carboxypiperazine 4-yl)-propyl-1-phosphonic acid (CPP), an N-methyl-D-aspartate (NMDA) competitive antagonist, plus 6,7-dimethyl-2,3-dioxolane-2,3-dione (DNQX), a non-NMDA antagonist, differs from that induced by MK-801 plus DNQX // *Brain Res* - 1994. - Vol. 642. - P. 334-338

- Gogas K. R., Presley R. W., Levine J. D., Basbaum A. L. The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: correlation of nociceptive behavior and c-fos expression // *Neuroscience*. — 1991. — Vol. 42. — P. 617-628.
- Gold M. S., Morgan M. M., Liebeskind J. C. Antinociceptive and behavioral effects of low dose kainic acid injections into the PAG of the rat // *Pain*. — 1990. — Vol. 5 (Suppl.). — P. 441.
- Goldberg S. R., Schuster C. R. Conditioned nalorphine-induced abstinence changes: persistence in post morphine-dependent monkeys // *J. Exp. Anal. Behav.* — 1970. — Vol. 14. — P. 33-46.
- Golding E. M., Vink R. Efficacy of competitive vs noncompetitive blockade of the NMDA channel following traumatic brain injury // *Mol. Chem. Neuropathol.* — 1995. — Vol. 24. — P. 137-150.
- Goldman-Rakic P. S. Dopamine-mediated mechanisms of the prefrontal cortex // *Seminars Neurosci.* — 1992. — Vol. 4. — P. 149-159.
- Goldman-Rakic P. S., Selemon L. D. New frontiers in basal ganglia research // *Trends Neurosci.* — 1990. — Vol. 13. — P. 241-244.
- Goldman-Rakic P. S., Selemon L. D. Topography of corticostriatal projections in non-human primates and implications for functional percolation of the neostriatum // *Cereb. Cortex*. — 1986. — Vol. 5. — P. 447-466.
- Goldstein A., Schultz R. Morphine-tolerant longitudinal muscle strip from guinea pig ileum // *Br. J. Pharmacol.* — 1973. — Vol. 48. — P. 655-666.
- Gonon F., Sundstrom L. Excitatory effects of dopamine released by impulse flow in the rat nucleus accumbens *in vivo* // *Neuroscience*. — 1994. — Vol. 75. — P. 13-18.
- Gonzalez P., Cabello P., Germany A., Norris B., Contreras E. Decrease of tolerance to, and physical dependence on morphine by, glutamate receptor antagonists // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 332. — P. 257-262.
- Gorelick D. A., Balster R. L. Phencyclidine (PCP) // *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*/ Eds. Bloom F. E., Kupfer D. J. — New York: Raven Press, 1995. — P. 1767-1776.
- Gracy K. N., Svingos A. L., Pickel V. M. Dual ultrastructural localization of  $\mu$ -opioid receptors and NMDA-type glutamate receptors in the shell of the rat nucleus accumbens // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 4839-4848.
- Grant K. A., Valverius P., Hudspeth M., Tabakoff B. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex // *Eur. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 176. — P. 289-296.
- Grass S., Hoffmann O., Xu X. J., Wiesenfeld-Hallin Z. N-methyl-D-aspartate receptor antagonists potentiate morphine's antinociceptive effect in the rat // *Acta Physiol. Scand.* — 1996. — Vol. 158. — P. 269-273.
- Graybiel A. M. Neurotransmitter and neuromodulators in the basal ganglia // *Trends Neurosci.* — 1990. — Vol. 13. — P. 244-253.
- Graybiel A. M. The basal ganglia and adaptive motor control // *Science*. — 1994. — Vol. 265. — P. 1826-1831.
- Graybiel A. M. The basal ganglia and chunking of action repertoires // *Neurobiol. Learn. Memory*. — 1998. — Vol. 70. — P. 119-136.
- Graybiel A. M. The basal ganglia and cognitive pattern generators // *Schizophrenia Bull.* — 1997. — Vol. 23. — P. 459-469.
- Grech D. M., Willetts J., Balster R. L. Pharmacological specificity of N-methyl-D-aspartate discrimination in rats // *Neuropharmacology*. — 1993. — Vol. 32. — P. 349-354.
- Gredal O., Moller S. E. Effect of branched-chain amino acids on glutamate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Sci.* — 1995. — Vol. 129. — P. 40-43.

- Gredal O., Werdelin L., Bak S., Christensen P. B., Boysen G., Kristensen M. O., Jespersen J. H., Regeur L., Hinge H. H., Jensen T. S. A clinical trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* - 1997. - Vol. 96. - P. 8-13.
- Greeley J., Le D. A., Poulos C. X., Cappell H. Alcohol is an effective cue in the conditional control of tolerance to alcohol // *Psychopharmacology.* - 1984. - Vol. 83. - P. 159-162.
- Greenamyre J. T., Maragos W. F., Albin R. L., Penney J. B., Young A. B. Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 1988.-Vol. 12.-P. 421-430.
- Greenamyre J. T., O'Brien C. F. N-methyl-D-aspartate antagonists in the treatment of Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* - 1991. - Vol. 48. - P. 977-981.
- Greenamyre J. T., Porter R. H. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS // *Neurology.* - 1994.-Vol. 44. - P. S7-13.
- Greenamyre J. T., Young A. B., Penney J. B. Quantitative autoradiographic distribution of L-[<sup>3</sup>H]-glutamate binding sites in rat central nervous system // *J. Neurosci.* - 1984. - Vol. 4. - P. 2133-2144.
- Greene J. G., Greenamyre J. T. Exacerbation of NMDA, AMPA, and L-glutamate excitotoxicity by the succinate dehydrogenase inhibitor malonate // *J. Neurochem.* - 1995. - Vol. 64. - P. 2332-2328.
- Grimwood S., Lebourdelles B., Whiting P. J. Recombinant human NMDA homomeric NR1 receptors expressed in mammalian cells form a high-affinity glycine antagonist binding site // *J. Neurochem.* - 1995. - Vol. 64. - P. 525-530.
- Grimwood S., Moseley A. M., Carling R. W., Leeson P. D., Foster A. C. Characterization of the binding of [<sup>3</sup>H]L-689,560, an antagonist for the glycine site on the N-methyl-D-aspartate receptor, to rat brain membranes // *Mol. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 41. - P. 923-930.
- Grisel J. E., Watkins L. R., Maier S. F. Associative and non-associative mechanisms of morphine analgesic tolerance are neurochemically distinct in the rat spinal cord // *Psychopharmacology.* - 1996. - Vol. 128. - P. 248-255.
- Grubb B. D., Riley R. C., Hope P. J., Pubols L., Duggan A. W. The burst-like firing of spinal neurons in rats with peripheral inflammation is reduced by an antagonist of N-methyl-D-aspartate // *Neuroscience.* - 1996. - Vol. 74. - P. 1077-1086.
- Gudehithlu K. P., Reddy P. L., Bhargava H. N. Effect of morphine tolerance and abstinence on the binding of [<sup>3</sup>H]MK-801 to brain regions and spinal cord of the rat // *Brain Res.* - 1994. - Vol. 639. - P. 269-274.
- Guimaraes F. S., Carobrez A. P., DeAguiar J. C., Graeff F. G. Anxiolytic effect in the elevated plus maze of the NMDA receptor antagonist AP7 microinjected into the dorsal periaqueductal grey // *Psychopharmacology.* - 1991. - Vol. 103. - P. 91-94.
- Gulya K., Kovacz G. L., Kasa P. Partial depletion of endogenous zinc level by [D-Pen<sup>2</sup>-D-Pen<sup>1</sup>]-enkephalin in rat brain // *Life Sci.* - 1991. - Vol. 48. - P. PL57-PL62.
- Guthrie E. R. Association by contiguity // *Psychology: A study of a science, Vol. 2* / Ed. S. Koch. - New York: McGraw-Hill, 1959. - P. 158-195.
- Guthrie E. R. The psychology of learning. - New York: Harper, 1952. - 562 p.
- Gutstein H. B., Trujillo K. A. MK-801 inhibits the development of morphine tolerance at spinal sites // *Brain Res.* - 1993. - Vol. 626. - P. 332-334.
- Haberny K. A., Young G. A. Acute interactive effects of MK-801 and morphine on cortical EEG and EEG power spectra in rats // *Brain Res. Bull.* - 1995. - Vol. 36. - P. 325-331.
- Hadfield M. G., Milio C. Isolation-induced fighting in mice and regional brain monoamine utilization // *Behav. Brain Res.* - 1988. - Vol. 31. - P. 93-96.

- Hageman G R, Simor T Attenuation of the cardiac effects of cocaine by dizocilpine // *Am J Physiol* - 1993 - Vol 264 -P 1890-1895
- Haley J E, Sullivan A F, Dickenson A H Evidence for spinal N-methyl-D aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat // *Brain Res* —1990 —Vol 518 — P 218-226
- Hall R A, Soderström T R Differential surface expression and phosphorylation of the N methyl D aspartate receptor subunits NR1 and NR2 in cultured hippocampal neurons// *J Biol Chem* — 1997 -Vol 272 -P 4135-4140
- Hall S, Milne B, Jhamandas K Excitatory action of N methyl-D-aspartate on the rat locus coeruleus is mediated by nitric oxide an *in vivo* voltammetric study // *Brain Res* —1998 —Vol 796 - P 176-186
- Hall S, Milne B, Jhamandas K Nitric oxide synthase inhibitors attenuate acute and chronic morphine withdrawal response in the rat locus coeruleus an *in vivo* voltammetric study // *Brain Research* -1996 -Vol 739 -P 182-191
- Halpain S, Girault J-A, Greengard P Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP 32 in rat striatal slices// *Nature* -1990 -Vol 343 -P 369-372
- Hansen S, Bergvall A H, Nyiredi S Interaction with pups enhances dopamine release in the ventral striatum of maternal rats a microdialysis study// *Pharmacol Biochem Behav* —1993 — Vol 45 - P 673-676
- Hao J X, Xu X J Treatment of a chronic allodymic response in spinally injured rats effects of systemically administered excitatory amino acid receptor antagonists // *Pain* — 1996 — Vol 66 - P 279-285
- Haracz J L, Belanger S A, MacDonald J S, Sircar R Antagonists of N-methyl-D-aspartate receptors partially prevent the development of cocaine sensitization// *Life Sci* —1995 —Vol 57 — P 2347-2357
- Haracz J L, Tschanz J T, Wang Z R, White I M, Rebec G V Striatal single-unit responses to amphetamine and neuroleptics in freely moving rats // *Neurosci Biobehav Rev* — 1993 — Vol 17 - P 1-12
- Hargreaves R J, Hill R G, Iversen L L Neuroprotective NMDA antagonists the controversy over their potential for adverse effects on cortical neuronal morphology // *Acta Neurochir* — 1994 -Vol 60 - P 15-19
- Harris R A, Mihic S J, Brozowski S, Hadjilov K, Whiting P J Ethanol, flumetazepam, and pentobarbital modulation of GABAA receptors expressed in mammalian cells and *Xenopus* oocytes // *Alcohol Clin Exp Res* - 1997 -Vol 21 -P 444-451
- Hartell N A, Headley P M NMDA-receptor contribution to spinal nociceptive reflexes Influence of stimulus parameters and of preparatory surgery// *Neuropharmacology* —1996 —Vol 35 — P 1567-1572
- Hashimoto N, Matsumoto T, Mabe H, Hashitani T, Nishino H Dopamine has inhibitory and accelerating effects on ischemia induced neuronal cell damage in the rat striatum // *Brain Res* - 1994 - Vol 33 - P 281-288
- Haubert W, Andersen R The non NMDA glutamate receptor antagonist GYKI 52466 counteracts locomotor stimulation and anticonvulsant activity induced by the NMDA antagonist dizocilpine// *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* -1993 -Vol 348 -P 486-490
- Hawkmon J E, Huber K R, Sahota P S, Han Hsu H, Weber E, Whitehouse M J The N methyl D aspartate (NMDA) receptor glycine site antagonist ACEA 1021 does not produce pathological changes in rat brain // *Brain Res* - 1997 - Vol 744 - P 227-234
- Headley P M, Nicolopoulos L S, Parsons C G, West D C, Wiklund L W Possible roles of amino acid receptors in spinal nociceptive and brainstem antinociceptive pathways in the rat

- and cat // Excitatory amino acid transmission / Ed. T. P. Hicks, D. Lodge, H. McLennan. — New York: Alan R. Liss, 1987. - P. 309-319.
- Headley P. M., Parsons C. G., West D. C. The role of N-methylaspartate receptors in mediating responses of rat and cat spinal neurones to defined sensory stimuli // *J. Physiol.* — 1987. — Vol. 385. - P. 169-176.
- Hebb D. O. The organization of behaviour. — New York: Wiley, 1949.
- Heinricher M. M., McGaraughty S., Farr D. A. The role of excitatory amino acid transmission within the rostral ventromedial medulla in the antinociceptive actions of systemically administered morphine // *Pain.* - 1999. - Vol. 81. - P. 57-65.
- Herberg L. J., Rose I. C. Excitatory amino acid pathways in brain-stimulation reward // *Behav. Brain Res.* - 1990. - Vol. 39. - P. 230-238.
- Herberg L. J., Rose I. C. The effect of MK-801 and other antagonists of NMDA-type glutamate receptors on brain stimulation reward // *Psychopharmacology.* — 1989. — Vol. 99. — P. 87-90.
- Herman B. H., Vocci F., Bridge P. The effects of NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors on opioid tolerance and withdrawal: Medication development issues for opiate addiction // *Neuropsychopharmacology.* — 1995. — Vol. 13. — P. 269-293.
- Herding P. L., Emre M., Watkins J. C D-CPPene (SDZ EAA 494) - a competitive NMDA antagonist: pharmacology and results in humans // *Excitatory amino acids — clinical results with antagonists* / Ed. P. L. Herrling. - London: Academic Press, 1997. — P. 7-22.
- Iless S. D., Daggett L. P., Crona J. Deal C, Lu C. C, Urrutia A, Chavez-Noriega L, Ellis S. B., Johnson E. C, Velicelebi G. Cloning and functional characterization of human heteromeric N-methyl-u-aspartate receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1996. - Vol. 278. - P. 808-816.
- Hesselink M. B., Smolders H., Eilbacher B., de Boer A. G., Breimer D. D., Danysz W. The role of probenecid-sensitive organic acid transport in the pharmacokinetics of NMDA receptor antagonists acting at the glycine<sub>B</sub>-site: microdialysis and maximal electroshock seizures studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1999. - Vol. 290. - P. 543-550.
- Hestrin S. Developmental regulation of NMDA receptor-mediated synaptic currents at a central synapse // *Nature.* - 1992. - Vol. 357. - P. 686-689.
- Heyne A. The development of opiate addiction in the rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1996. — Vol. 53. - P. 11-25.
- Heyne A., Wolffgramm J. The development of addiction to d-amphetamine in an animal model: same principles as for alcohol and opiate // *Psychopharmacology.* — 1998. — Vol. 140. — P. 510-518.
- Higgins G. A., Nguyen P., Sellers E. M. The NMDA antagonist dizocilpine (MK801) attenuates motivational as well as somatic aspects of naloxone precipitated opioid withdrawal // *Life Sci.* - 1992. - Vol. 50. - P. PL167-72.
- I till R. T. Facilitation of conditioned reinforcement as a mechanism of psychomotor stimulation // *Amphetamines and related compounds* / Eds. E. Costa, S. Garattini. — New York: Raven Press, 1970. - P. 781-795.
- Hirai H., Kirsch J., Laube B., Betz H., Kuhse J. The glycine binding site of the N-methyl-n-aspartate receptor subunit NR1: Identification of novel determinants of co-agonist potentiation in the extracellular m3-m4 loop region // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1996. - Vol. 93. - P. 6031-6036.
- Hirschhorn I. D., Rosecrans J. A. Morphine and A'-tetrahydrocannabinol: tolerance to the stimulus effects // *Psychopharmacologia.* - 1974. - Vol. 36. - P. 243-253.
- Hoffman D. C. The noncompetitive NMDA antagonist MK-801 fails to block amphetamine-induced place conditioning in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1994. — Vol. 47. — P. 907-912.

- Holemans S., De Paermentier F., Horton R. W. NMDA glutamatergic receptors, labeled with [<sup>3</sup>H]MK-801, in brain samples from drug-free depressed suicides // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 616. - P. 138-143.
- Holtzman S. G. Discriminative stimulus effects of morphine withdrawal in the dependent rat: Suppression by opiate and nonopiate drugs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1985. — Vol. 233. — P. 80-86.
- Holtzman S. G. Phosphodiesterase inhibitors potentiate opiate-antagonist discrimination by morphine-dependent rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1989. - Vol. 33. - P. 875-879.
- Hölter S. M., Danysz W., Spanagel R. Evidence for alcohol anti-craving properties of memantine / *Eur. J. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 314. - P. R1-R2.
- Hölter S. M., Engelmann M., Kirschke C., Liebsch G., Landgraf R., Spanagel R. Long-term ethanol self-administration with repeated ethanol deprivation episodes changes ethanol drinking pattern and increases anxiety-related behaviour during ethanol deprivation in rats // *Behav. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 9. - P. 41-48.
- Hölter S. M., Tzschentke T. M., Schmidt W. J. Effects of amphetamine, morphine and dizocilpine (MK-801) on spontaneous alternation in the 8-arm radial maze // *Behav. Brain Res.* — 1996a. - Vol. 81. - P. 53-59.
- Hong M., Milne B., Jhamandas K. Evidence for the involvement of excitatory amino acid pathways in the development of precipitated withdrawal from acute and chronic morphine: an *in vivo* voltammetric study in the rat locus coeruleus // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 623. — P. 131-141.
- Horger B. A., Shelton K., Schenk S. Preexposure sensitizes rats to the rewarding effects of cocaine // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1990. - Vol. 37. - P. 707-711.
- Hovav E., Weinstock M. Temporal factors influencing the development of acute tolerance to opiates // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1987. - Vol. 242. - P. 251-256.
- Howe J. R., Cull-Candy S. G., Colquhoun D. Currents through single glutamate-receptor channels in outside-out patches from rat cerebellar granule cells // *J. Physiol.* — 1991. — Vol. 432. — P. 143-202.
- Hrabetova S., Sacktor T. C Long-term potentiation and long-term depression are induced through pharmacologically distinct NMDA receptors // *Neurosci. Lett.* — 1997. — Vol. 226. — P. 107-110.
- Hucker H. B., Hutt J. E., White S. D., Arison B. H., Zacchei A. G. Disposition and metabolism of (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine in rats, dogs and monkeys // *Drug Metab. Dispos.* - 1993. - Vol. 11. — P. 54-58.
- Hudson C. J., von Voigtlander P. P., Althaus J. S., Scherch H. M., Means E. D. The kappa opioid-related anticonvulsants U-50488H and U-54494A attenuate N-methyl-D-aspartate induced brain injury in the neonatal rat // *Brain Res.* - 1991. - Vol. 564. - P. 261-267.
- Hudspith M. J., Harrison S., Smith G., Bountra C., Elliot P. J., Birch P. J., Hunt S. P., Munglani R. Effect of post-injury NMDA antagonist treatment on long-term Fos expression and hyperalgesia in a model of chronic neuropathic pain // *Brain Res.* - 1999. - Vol. 822. - P. 220-227.
- Hull C. L. Principles of behavior: An introduction to behavior theory. — New York: Appleton-Century-Crofts, 1943. - 415 p.
- Hundt W., Danysz W., Holter S. M., Spanagel R. Ethanol and N-methyl-D-aspartate receptor complex interactions: a detailed drug discrimination study in the rat // *Psychopharmacology.* — 1998. - Vol. 135. - P. 44-51.
- Ibuki T., Dunbar S. A., Yaksh T. L. Effect of transient naloxone antagonism on tolerance development in rats receiving continuous spinal morphine infusion // *Pain.* — 1997. — Vol. 70. — P. 125-132.

- Imperato A., Honore T., Jensen L. H. Dopamine release in the nucleus caudatus and in the nucleus accumbens is under glutamatergic control through non-NMDA receptors: a study in freely-moving rats // *Brain Res.* - 1990. - Vol. 530. - P. 223-233.
- Imperato A., Puglisi-Allegra S., Casolini A., Zocchi A., Angelucchi L. Stress-induced enhancement of dopamine and acetylcholine release in limbic structures: role of corticosterone // *Eur. J. Pharmacol.* - 1989. - Vol. 165. - P. 337-342.
- Ingram S.L., Vaughan C.W., Bagley E.E., Connor M., Christie M.J. Enhanced opioid efficacy in opioid dependence is caused by an altered signal transduction pathway // *J. Neurosci.* - 1998. - Vol. 18. - P. 10269-10276.
- Irvin S., Seevers M. H. Altered response to drugs in the post addict (*Macaca mulatta*) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1956. - Vol. 116. - P. 31-32.
- Ishii T., Moriyoshi K., Sugihara H., Sakurada K., Kadotani H., Yokoi M., Akazawa C., Shigemoto R., Mizuno N., Masu M., Nakanishi S. Molecular characterization of the family of the N-methyl-D-aspartate receptor subunits // *J. Biol. Chem.* - 1993. - Vol. 268. - P. 2836-2843.
- Iversen S. D. Interactions between excitatory amino acids and dopamine systems in the forebrain: implications for schizophrenia and Parkinson's disease // *Behav. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 6. - P. 478-491.
- Jackson A., Sanger D. J. Conditioned taste aversions induced by phencyclidine and other antagonists of N-methyl-D-aspartate // *Neuropharmacology.* - 1989. - Vol. 28. - P. 459-464.
- Jacquet Y. F. The NMDA receptor: central role in pain inhibition in the rat periaqueductal gray // *Eur. J. Pharmacol.* - 1988. - Vol. 154. - P. 271-276.
- Jang Y., Yoburn B. C Evaluation of receptor mechanism mediating fentanyl analgesia and toxicity // *Eur. J. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 197. - P. 135-141.
- Jasper J. R. Evolving concepts of partial agonism: the beta-adrenergic receptor as a paradigm // *Biochem. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 43. - P. 119-130.
- Jauch D., Urbanska E. M., Guidetti P., Bird E. D., Vonsattel J. P., Whetsell W. O., Jr., Schwarcz R. Dysfunction of brain kynurenic acid metabolism in Huntington's disease: focus on kynurenine aminotransferases // *J. Neurol. Sci.* - 1995. - Vol. 130. - P. 39-47.
- Jeftinija S. Excitatory transmission in the dorsal horn is in part mediated through APV-sensitive NMDA receptors // *Neurosci. Lett.* - 1989. - Vol. 96. - P. 191-198.
- Jensen T. S., Yaksh T. L. Brainstem excitatory amino acid receptors in nociception: microinjection mapping and pharmacological characterization of glutamate-sensitive sites in the brainstem associated with algogenic behavior // *Neurosci.* - 1992a. - Vol. 46. - P. 535-547.
- Jensen T. S., Yaksh T. L. Comparison of antinociceptive effect of morphine and glutamate at coincidental sites in the periaqueductal gray and medial medulla in rats // *Brain Res.* - 1989. - Vol. 476. - P. 1-9.
- Jensen T. S., Yaksh T. L. The antinociceptive activity of excitatory amino acids in the rat brainstem: an anatomical and pharmacological analysis // *Brain Res.* - 1992b. - Vol. 569. - P. 255-267.
- Jessa M., Nazar M., Bidzinski A., Plaznik A. The effects of repeated administration of diazepam, MK-801 and CGP 37849 on rat behavior in two models of anxiety // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1996. - Vol. 6. - P. 55-61.
- Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S. M., Mennerick S., Powell S., Dikranian K., Benschhoff N., Olney J. W. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin // *Nature Med.* - 1998a. - Vol. 4. - P. 460-463.
- Jevtovic-Todorovic V., Wozniak D. F., Powell S., Nardi A., Olney J. W. Clonidine potentiates the neuropathic pain-relieving action of MK-801 while preventing its neurotoxic and hyperactivity side effects // *Brain Res.* - 1998b. - Vol. 781. - P. 202-211.

- Jeziorski M., White F.J., Wolf M. E. MK-801 prevents the development of behavioral sensitization during repeated morphine administration // *Synapse*. — 1994. — Vol. 16. — P. 137-147.
- Johnson J. L. The excitant amino acids glutamic and aspartic acids as transmitter candidates in the vertebrate central nervous system // *Prog. Neurobiol.* — 1978. — Vol. 10. — P. 155-202.
- Johnson J. W., Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons // *Nature*. - 1987. - Vol. 325. - P. 529-531.
- Johnson K. M., Jones S. M. Neuropharmacology of phencyclidine: basic mechanisms and therapeutic potential // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 1990. - Vol. 30. - P. 707-750.
- Johnson P. I., Stellar J. R. JV-methyl-D-aspartic acid-induced lesions of the nucleus accumbens and/or ventral pallidum fail to attenuate lateral hypothalamic self-stimulation reward // *Brain Res.* - 1994. - Vol. 646. - P. 73-84.
- Johnson T. D. Modulation of channel function by polyamines // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1996. — Vol. 17. - P. 22-27.
- Joyce E. M., Stinus L., Iversen S. D. Effect of injections of 6-OHDA into either nucleus accumbens septi or frontal cortex on spontaneous and drug-induced activity // *Neuropharmacology*. — 1983. - Vol. 22. - P. 1141-1145.
- Kafetzopoulos E. Effects of amphetamine and apomorphine on locomotor activity after kainic acid lesions of the nucleus accumbens septi in the rat // *Psychopharmacology*. — 1986. — Vol. 88. — P. 271-274.
- Kalivas P. W. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area // *Brain Res. Rev.* - 1993. - Vol. 18. - P. 75-113.
- Kamat K. A., Dutta S. N., Pradhan S. N. Conditioning of morphine-induced enhancement of motor activity // *Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol.* - 1974. - Vol. 7. - P. 367-374.
- Kaneto H., Yamazaki A., Kihara T. Evidence for the dissociation of morphine analgesia, tolerance and dependence // *J. Pharm. Pharmacol.* - 1985. - Vol. 37. - P. 507-508.
- Kantak K. M., Edwards M. A., O'Connor T. P. Modulation of the discriminative stimulus and rate-altering effects of cocaine by competitive and noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonists // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1998. - Vol. 59. - P. 159-169.
- Kantak K. M., Miczek K. A. Aggression during morphine withdrawal: effects of method of withdrawal, fighting experience, and social role // *Psychopharmacology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 451-456.
- Karcz-Kubicha M., Jessa M., Nazar M., Plaznik A., Hartmann S., Parsons C G., Danysz W. Anxiolytic activity of glycine-B antagonists and partial agonists — no relation to intrinsic activity in the patch clamp // *Neuropharmacology*. - 1997. - Vol. 36. - P. 1355-1367.
- Karcz-Kubicha M., Liljequist S. Effects of post ethanol administration of NMDA and non-NMDA receptor antagonists on the development of ethanol tolerance in C57BL mice // *Psychopharmacology*. - 1995. - Vol. 120. - P. 49-56.
- Karler R., Bedingfield J. B., Thai D. K<sub>T</sub>, Calder L. D. The role of the frontal cortex in the mouse in behavioral sensitization to amphetamine // *Brain Research*. — 1997. — Vol. 757. — P. 228-235.
- Karler R., Calder L. D., Chaudhry I. A., Turkanis S. A. Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801 // *Life Sci.* - 1989. - Vol. 45. - P. 599-606.
- Karler R., Calder L. D., Turkanis S. A. DNQX blockade of amphetamine behavioral sensitization // *Brain Res.* - 1991. - Vol. 552. - P. 295-300.
- Karler R., Chaudhry I. A., Calder L. D., Turkanis S. A. Amphetamine behavioral sensitization and the excitatory amino acids // *Brain Res.* - 1990. - Vol. 537. - P. 76-82.
- Kashiwagi K., Pahk A. J., Masuko T., Igarashi K., Williams K. Block and modulation of N-methyl-d-aspartate receptors by polyamines and protons: role of amino acid residues in the transmem-

- brane and pore-forming regions of NR1 and NR2 subunits // *Mol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 52. - P. 701-713.
- Kawamata M., Omote K. Involvement of increased excitatory amino acids and intracellular  $Ca^{2+}$  concentration in the spinal dorsal horn in an animal model of neuropathic pain // *Pain.* — 1996. - Vol. 68. - P. 85-96.
- Kawasaki-Yatsugi S., Yatsugi S., Koshiya K., Shimizu-Sasamata M. Neuroprotective effect of YM90K, an AMPA-receptor antagonist, against delayed neuronal death induced by transient global cerebral ischemia in gerbils and rats // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 74. - P. 253-260.
- Kayan S., Woods L. A., Mitchell C L. Experience as a factor in the development of tolerance to the analgesic effect of morphine // *Eur. J. Pharmacol.* - 1969. - Vol. 6. - P. 333-339.
- Kehl L. J., Gogas K. R., Lichtblau L., Pollock C H., Mayers M., Basbaum A. I., Wilcox G. L. The NMDA antagonist MK-801 reduces noxious stimulus-evoked FOS expression in the spinal cord dorsal horn // *Proc. 6th World Congress on Pain.* — Amsterdam: Elsevier, 1991. — P. 307-311.
- Kehne J. H., McCloskey T. C, Baron B. M. NMDA receptor complex antagonists have potential anxiolytic effects as measured with separation induced ultrasonic vocalizations // *Eur. J. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 193. - P. 283-292.
- Kehne J. H., Sant W. W., Sorenson C. A. The effects of radio-frequency lesions of the nucleus accumbens on d-amphetamine-induced locomotor and rearing behavior in rats // *Psychopharmacology.* - 1981. - Vol. 75. - P. 363-367.
- Kelley A. E., Domesick V. B. The distribution of projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde and retrograde horseradish peroxidase study // *Neuroscience.* - 1982. - Vol. 7. - P. 2321-2334.
- Kelley A. E., Domesick V. B., Nauta W. J. H. The amygdalostriatal projections in the rat — an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods // *Neuroscience.* — 1982. — Vol.7. - P. 615-626.
- Kelly P. H., Iversen S. D. Selective 6-OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: Abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1976. - Vol. 40. - P. 545-546.
- Kelly P. H., Roberts D. C. S. Effects of amphetamine and apomorphine on locomotor activity after 6-OHDA and electrolytic lesions of the nucleus accumbens septi // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1983. - Vol. 19. - P. 137-144.
- Kelsey J. E., Aranow J. S., Matthews R. T. Context-specific morphine withdrawal in rats: duration and effects of clomdine // *Behav. Neurosci.* - 1990. - Vol. 104. - P. 704-710.
- Kemp J. A., Foster A. C, Wong E. H. F. Non-competitive antagonists of excitatory amino acid receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1987. - Vol. 10. - P. 294-298.
- Kest B., Marek P., Liebeskind J. C. The specific N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks U-50,488, but not morphine antinociception // *Brain Res.* - 1992. - Vol. 589. - P. 139-142.
- Kew J. N., Trube G., Kemp J. A. A novel mechanism of activity-dependent NMDA receptor antagonism describes the effect of ifenprodil in rat cultured cortical neurones // *J. Physiol.* — 1996. — Vol.497. - P. 761-772.
- Khan M. A., Shoaib M. Neuroanatomical localization of the effects of (+)-HA966 on locomotor activity after cocaine injections to the nucleus accumbens of rats // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 719. - P. 198-202.
- Khanna J. M., Morato G. S., Chau A., Shah G., Kalant H. Effect of NMDA antagonists on rapid and chronic tolerance to ethanol: importance of intoxicated practice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1994. - Vol. 48. - P. 755-763.

- Kieburz K., Feigin A., McDermott M., Como P., Abwender D., Zimmerman C., Hickey C., Orme C., Claude K., Sotack J., Greenamyre J. T., Dunn C., Shoulson I. A controlled trial of remacemide hydrochloride in Huntington's disease // *Movement Disord.* — 1996. — Vol. 11. — P. 273-277.
- Kieffer B. Opioids: first lessons from knockout mice // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1999. — Vol. 20. — P. 19-26.
- Killcross A. S., Everitt B. J., Robins T. W. Symmetrical effects of amphetamine and alpha-flupenthixol on conditioned punishment and conditioned reinforcement: contrasts with midazolam // *Psychopharmacology.* - 1997. - Vol. 129. - P. 141-152.
- Kim H. S., Jang C. G. MK-801 inhibits methamphetamine-induced conditioned place preference and behavioral sensitization to apomorphine in mice // *Brain Research Bulletin.* — 1997. — Vol. 44. - P. 221-227.
- 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. - P. 201-207.
- Kim Y. I., Na H. S., Yoon Y. W., Han H. C., Ko K. H., Hong S. K. NMDA receptors are important for both mechanical and thermal allodynia from peripheral nerve injury in rats // *Neuroreport.* — 1997. - Vol. 8. - P. 2149-2153.
- Kimura M., Rajkowski J., Evarts E. Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1984. - Vol. 81. - P. 4998-5001.
- King A. E., Thompson S. W. N., Urban L., Woolf C. J. An intracellular analysis of amino acid induced excitations of deep dorsal horn neurones in the rat spinal cord slice // *Neurosci. Lett.* — 1988. - Vol. 89. - P. 286-292.
- Kiss J. P., Toth E., Lajtha A., Vizi E. S. NMDA receptors are not involved in the MK-801-induced increase of striatal dopamine release in rat: a microdialysis study // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 641. - P. 145-148.
- Kissin I., Brown P. T., Bradley E. L, Jr. Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency // *Anesthesiology.* — 19916. - Vol. 75. - P. 813-816.
- Kissin I., Brown P. T., Robinson C A., Bradley E. L, Jr. Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats // *Anesthesiology.* — 1991a. — Vol. 74. — P. 166-171.
- Kitaichi K., Noda Y., Hasegawa T. Acute phencyclidine induces aversion, but repeated phencyclidine induces preference in the place conditioning test in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996a. — Vol. 318. - P. 7-9.
- Kitaichi K., Noda Y., Hasegawa T. *In vivo* functional interaction between phencyclidine binding sites and s receptors to produce head-weaving behavior in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996b. — Vol. 318. - P. 205-211.
- Kitaichi K., Yamada K., Yoneda Y., Ogita K., Hasegawa T., Furukawa H., Nabeshima T. Risperidone prevents the development of supersensitivity, but not tolerance, to phencyclidine in rats treated with subacute phencyclidine // *Life Sci.* - 1995. - Vol. 56. - P. 531-543.
- Kiyatkin E. A. Changes in dopamine-dependent electrochemical signal in the nucleus accumbens associated with repeated cocaine injections in rats // *Brain Res.* - 1994. - Vol. 642. - P. 228-236.
- Klockgether T., Turski L. NMDA antagonists potentiate antiparkinsonian actions of L-DOPA in monoamine-depleted rats // *Ann. Neurol.* - 1990. - Vol. 28. - P. 539-546.
- Knapp A. G., Mathews L. I., Gamzu E. R. Clinical experience with the NMDA ion channel blocker, aptiganel hydrochloride (CERESTAT®) // *Excitatory amino acids — clinical results with antagonists* / Ed. P.L. Herding. - London: Academic Press, 1997. — P. 31-42.
- Koek W., Colpaert F. C. Use of conflict procedure in pigeons to characterize anxiolytic drug activity: Evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists // *Life Sci.* — 1991. — Vol. 49. — P. PL37-PL42.

- Коек W., Colpaert F. C., Vignon J. Effects of phencyclidine-type drugs in rats discriminating fentanyl from saline: pharmacological and behavioral characterization of intermediate levels of drug lever selection // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1993. - Vol. 264. - P. 746-756.
- Коек W., Woods J. H., Colpaert F. C. N-methyl-D-aspartate antagonism and phencyclidine-like activity: A drug discrimination analysis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1990. - Vol. 253. - P. 1017-1025.
- Koenig J. A., Edwardson J. M. Endocytosis and recycling of G protein-coupled receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1997. - Vol. 18. - P. 276-287.
- Kogan J. H., Aghajanian G. K. Long-term glutamate desensitization in locus coeruleus neurons and its role in opiate withdrawal // *Brain Res.* - 1995. - Vol. 689. - P. 111-121.
- Kohler C., Schwarcz R. Comparison of ibotenate and kainate neurotoxicity in rat brain: a histological study // *Neuroscience.* - 1983. - Vol. 8. - P. 819-835.
- Kohr G., Mody I. Kindling increases N-methyl-D-aspartate potency at single N-methyl-D-aspartate channels in dentate gyrus granule cells // *Neuroscience.* - 1994. - Vol. 62. - P. 975-981.
- Kolaj M., Wang R. A., Randic M. DAGO modulates AMPA and GABA<sub>B</sub> receptors sensitivity in acutely isolated neurons from the spinal dorsal horn // *Proc. 7th World Congress on Pain.* - Seattle: IASP Publications, 1993. - P. 470.
- Kolesnikov Y. A., Ferkany J., Pasternak G. W. Blockade of mu and kappa 1 opioid analgesic tolerance by NPC17742, a novel NMDA antagonist // *Life Sci.* - 1993. - Vol. 53. - P. 1489-1494.
- Kolesnikov Y. A., Maccellini M. L., Pasternak G. W. 1-Aminocyclopropane carboxylic acid (ACPC) prevents mu and delta opioid tolerance // *Life Sci.* - 1994. - Vol. 55. - P. 1393-1398.
- Kolesnikov Y., Jain S., Wilson R., Pasternak G. W. Lack of morphine and enkephalin tolerance in 129/SvEv mice: evidence for a NMDA receptor defect // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - Vol. 284. - P. 455-459.
- Kolhekar R., Murphy S., Gebhart G. F. Thalamic NMDA receptors modulate inflammation-produced hyperalgesia in the rat // *Pain.* - 1997. - Vol. 71. - P. 31-40.
- Konorski J. Conditioned reflexes and neuron organization. - Cambridge: Cambridge University Press, 1948. - 458 p.
- Konorski J. Integrative activity of the brain. - Chicago and London: University of Chicago Press, 1967. - 412 p.
- Koob G. F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1992. - Vol. 13. - P. 177-184.
- Kornhuber J., Weller M., Schoppmeyer K., Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties // *J. Neural Transm.* - 1994. - Vol. 43. - P. 91-104.
- Korol B., Sletten I. W., Brown M. L. Conditioned physiological adaptation to anticholinergic drugs // *Am. J. Physiol.* - 1966. - Vol. 211. - P. 911-914.
- Koros E., Kostowski W., Danysz W., Bienkowski P. Ethanol discrimination in the rat: lack of modulation by restraint stress and memantine // *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 359. - P. 117-122.
- Kosten T. A., Decaprio J. L., Rosen M. I. The severity of naloxone-precipitated opiate withdrawal is attenuated by felbamate, a possible glycine antagonist // *Neuropsychopharmacology.* - 1995. - Vol. 13. - P. 323-333.
- Kotlinska J., Liljequist S. A characterization of anxiolytic-like actions induced by the novel NMDA/glycine site antagonist, L-701,324 // *Psychopharmacology.* - 1998. - Vol. 135. - P. 175-181.

- Kotlinska J., Liljequist S. Oral administration of glycine and polyamine receptor antagonists blocks ethanol withdrawal seizures // *Psychopharmacology*. — 1996. — Vol. 127. — P. 238-244.
- Koyuncuoglu H. The combination of tizanidine markedly improves the treatment with dextromethorphan of heroin addicted outpatients // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 33. — P. 13-19.
- Koyuncuoglu H., Aricioglu F. Previous chronic blockade of NMDA receptors intensifies morphine dependence in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1991. — Vol. 39. — P. 575-579.
- Koyuncuoglu H., Dizdar Y., Aricioglu F., Sayin U. Effects of MK 801 on morphine physical dependence: attenuation and intensification // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1992. — Vol. 43. — P. 487-490.
- Koyuncuoglu M., Gungor M., Sagduyu H., Aricioglu F. Suppression by ketamine and dextromethorphan of precipitated abstinence syndrome in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1990. — Vol. 35. — P. 829-832.
- Koyuncuoglu M., Saydam B. The treatment of heroin addicts with dextromethorphan: a double-blind comparison of dextromethorphan with chlorpromazine // *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy Toxicol.* — 1990. — Vol. 28. — P. 147-152.
- Krebs M.-O., Trovero F., Desban M., Gauchy C., Glowinski J., Kernel M.-L. Distinct presynaptic regulation of dopamine release through NMDA receptors in striosome- and matrix-enriched areas of the rat striatum // *J. Neurosci.* — 1991. — Vol. 11. — P. 1256-1262.
- Kreeger J. S., Yukhananov R., Larson A. A. Increased N-methyl-D-aspartate (NMDA) activity in the mouse spinal cord following morphine does not mediate opioid withdrawal // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 663. — P. 101-106.
- Kreek M. J. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opioid dependence // *Addictive states* / Eds. C P. O'Brien, J. H. Jaffe — New York: Raven Press, 1992. — P. 205-230.
- Krenz N. R., Weaver L. C. Effect of spinal cord transection on N-methyl-D-aspartate receptors in the cord // *J. Neurotrauma*. — 1998. — Vol. 15. — P. 1027-1036.
- Krishtal O. A., Osipchuk Y. V., Shelest T. N., Smirnovs. V. Rapid extracellular pH transients related to synaptic transmission in rat hippocampal slices // *Brain Res.* — 1987. — Vol. 436. — P. 352-356.
- Kristensen J. D., Karlsten R., Gordh T., Berge O. G. The NMDA antagonist 3-(2-carboxypiperazin-4-yl)propyl-1-phosphonic acid (CPP) has antinociceptive effect after intrathecal injection in the rat // *Pain*. — 1994. — Vol. 56. — P. 59-67.
- Kristensen J. D., Svensson B., Gordh T., Jr. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans // *Pain*. — 1992. — Vol. 51. — P. 249-253.
- Krnjevic K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates // *Physiol. Rev.* — 1974. — Vol. 54. — P. 134-169.
- Kumar R., Stolerman I. P. Experimental and clinical aspects of drug dependence // *Principles of behavioral pharmacology*, Vol. 7 / Eds. L. L. Iverson, S. D. Iverson, S. H. Snyder — New York: Plenum Press, 1977. — P. 321-367.
- Kuribara H., Fujiwara S., Yasuda H., Tadokoro S. The anticonflict effect of MK-801, an NMDA antagonist: Investigation by punishment procedure in mice // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 54. — P. 250-252.
- Kuzmin A. V., Patkma N. A., Zvartau E. E. Analgesic and reinforcing effects of morphine in mice. Influence of Bay K-8644 and nimodipine // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 652. — P. 1-8.
- Lai H., O'Brien J., Puri S. K. Morphine-withdrawal aggression: sensitization by amphetamines // *Psychopharmacologia*. — 1971. — Vol. 22. — P. 217-223.

- Lamblin F , Deuceuninck D , De Witte P Modulation of alcohol preference by NMDA antagonists in male rats // Alcohol Alcoholism - 1993 - Vol 28 - P 639-647
- Lancelot E , Callebert J , Plotkme M , Boulu R G Stnatal dopamine participates in glutamate-induced hydroxyl radical generation//Neuroreport —1995 —Vol 6 — P 1033-1036
- Lapin I P Experimental studies on kynurenines as neuroactive tryptophan metabolites past, present and future//Trends Pharmacol Sci - 1980 - Vol 1 - P 410-412
- Lapinl P.PohtiV Anxiolytic effect of indole-3 pyruvic acid (IPA)m mice//Pharmacol Res — 1993 -Vol 28 -P 129-134
- Lapin I P , Rogawski M A Effects of D1 and D2 dopamine receptor antagonists and catecholamine depleting agents on the locomotor stimulation induced by dizocilpine in mice // Behav Bram Res - 1995 -Vol 70 - P 145-151
- Lapin I P , Rogawski M A Muscarmic antagonists attenuate dizocilpme-induced hypermotihti in mice//Life Sci -1992 -Vol 50 - P PL59-PL64
- Larcher A , Laulin J P , Celener E , Le Moal M , Simonnet G Acute tolerance associated with a single opiate administration involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facihtatory systems//Neuroscience - 1998 -Vol 84 - P 583-589
- Lason W , Turchan J , Przewlocka B , Labuz D , Przewlocki R Effects of repeated MK-801 administration on the glutamate receptor gene expression in the rat hippocampus // Pol J Pharmacol - 1997 - Vol 49 - P 249-253
- Laube B , Hirai H , Sturgess M , Betz H , Kuhse J Molecular determinants of agonist discnmination by NMDA receptor subunits Analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit //Neuron - 1997 -Vol 18 -P 493-503
- Laube B , Kuhse J , Betz H Evidence for a tetramenc structure of recombinant NMDA receptors //J Neuroscience - 1998 -Vol 18 - P 2954-2961
- Laulin J P , Celener E , Larcher A , Le Moal M , Simonnet G Opiate tolerance to daily heroin administration an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity // Neuroscience - 1999 -Vol 89 - P 631-636
- LaulinJ P , Larcher A , Celener E , Le Moal M , Simonnet G Long lasting increased pain sensitivity in rat following exposure to heroin for the first time//Eur J Neurosci —1998 —Vol 10 — P 782-785
- Laurie D J , Seebuig P H Ligand affinities at recombinant N-methyl-D-aspartate receptors depend on subunit composition // Eur J Pharmacol - 1994 - Vol 268 - P 335-345
- Layer R T , Kaddis F G , Wallace L J The NMDA receptor antagonist MK-801 elicits conditioned place preference in rats // Pharmacol Biochem Behav —1993 —Vol 44 — P 245-247
- Layer R T , Popik P , Olds T , Skolmck P Antidepressant-like actions of the polyamine site NMDA antagonist, ehprodil (SL-82 0715) //Pharmacol Biochem Behav -1995 -Vol 52 - P 621-627
- Le Greves P Huang W , Zhou Q , Thornwall M , Nyberg F Acute effects of morphine on the expression of mRNAs for NMDA receptor subunits in the rat hippocampus, hypothalamus and spinal cord//Eur J Pharmacol - 1998 -Vol 341 -P 161-164
- Le W Colom L V Xie W J , Smith G Alexianu M , Appel S H Cell death induced by (3 amyloid 1 40 in MES 23 5 hybrid clone the role of nitric oxide and NMDA-gated channel activation leading to apoptosis//Bram Res -1995 -Vol 686 -P 49-60
- LemannJ , Hutchinson A J , McPherson S E CGS 19755, a selective and competitive N-methyl-D aspartate type excitatory ammo acid receptor antagonist // } Phaimacol Exp Ther — 1988 -Vol 246 -P 65-75

- Lei S., Wilcox G. L. Effects of excitatory amino acid (EAA) and mu-opioid agonists on nociceptive projection neurons in rat // *Pain*. - 1990. - Vol. 5 (Suppl). - P. S124.
- Leigh P. N., Meldrum B. S. Excitotoxicity in ALS // *Neurology*. - 1996. - Vol. 47. - P. S221-227.
- Leppik I. E., Marienau K., Graves N. M., Rask C. A. MK-801 for epilepsy // *Neurology*. - 1988. - Vol. 38. - P. 405.
- Leshner A. I. Addiction is a brain disease, and it matters // *Science*. — 1997. — Vol. 278. — P. 45-47.
- Leshner A. I., Koob G. F. Drugs of abuse and the brain // *Proc. Assoc. Am. Phys.* — 1999. — Vol. 111. - P. 99-108.
- Lett B. T. Conditioned slowing of stomach emptying produced by Pavlovian pairings of a drug CS or a place with lithium chloride // *Psychopharmacology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 49-53.
- Lett B. T. Pairings of a drug or place conditioned stimulus with lithium chloride produce conditioned sickness, not antisickness // *Behav. Neurosci.* — 1992. — Vol. 106. — P. 106-111.
- Levitsky D., Collier G. Schedule-induced wheel running // *Physiol. Behav.* — 1968. — Vol. 3. — P. 571-573.
- Levy R. A., Goldstein B. D., Elyjiw M. M. Analgesia following local injection of dibutyryl cyclic nucleotides at sites in the rat CNS // *Eur. J. Pharmacol.* - 1981. - Vol. 71. - P. 139-142.
- Li S., Mallory M., Alford M., Tanaka S., Masliah E. Glutamate transporter alterations in Alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 1997. - Vol. 56. - P. 901-911.
- Lieb K., Andrae J., Reisert I., Pilgrim C. Neurotoxicity of dopamine and protective effects of the NMDA receptor antagonist AP-5 differ between male and female dopaminergic neurons // *Exp. Neurol.* - 1995. - Vol. 134. - P. 222-229.
- Liebman J. M., Bennett D. A. Anxiolytic actions of competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: A comparison with benzodiazepine modulators and dissociative anesthetics // *Frontiers in Excitatory Amino Acid Research* / Eds. E. A. Cavalheiro, J. Lehmann, L. Turski New York, NY: Alan R. Liss, Inc., 1988. - P. 301-308.
- Liljequist S. NMDA receptor antagonists inhibit ethanol-produced locomotor stimulation in NMRI mice // *Alcohol*. - 1991a. - Vol. 8. - P. 309-312.
- Liljequist S. The competitive NMDA receptor antagonist, CGP 39551, inhibits ethanol withdrawal seizures // *Eur. J. Pharmacol.* - 1991b. - Vol. 192. - P. 197-198.
- Lin J.W., Wyszynski M., Madhavan R., Sealock R., Kim J.U., Sheng M. Yotiao, a novel protein of neuromuscular junction and brain that interacts with specific splice variants of NMDA receptor subunit NR1 // *J. Neurosci.* - 1998. - Vol. 18. - P. 2017-2027.
- Lin N., Hubbard J. I. An NMDA receptor antagonist reduces ethanol preference in untrained but not trained rats // *Brain Res. Bull.* - 1995. - Vol. 36. - P. 421-424.
- Lipa S. M., Kavaliers M. Sex differences in the inhibitory effects of the NMDA antagonist, MK-801, on morphine and stress-induced analgesia // *Brain Res. Bull.* - 1990. - Vol. 24. - P. 627-630.
- Lipton S. A., Singel D. J., Stamler J. S. Nitric oxide in the central nervous system // *Progr. Brain Res.* - 1994. - Vol. 103. - P. 359-364.
- Lisk R. D., Nachtigall M. J. Estrogen regulation of agonistic and preceptive responses in the golden hamster // *Hormones Behav.* - 1988. - Vol. 22. - P. 35-48.
- Little H. J. The role of calcium channels in drug dependence // *Drug Alcohol Depend.* — 1995. — Vol. 38. - P. 173-194.
- Liu F., Graybiel A. M. Dopamine and calcium signal interactions in the developing striatum: control by kinetics of CREB phosphorylation // *Adv. Pharmacol.* - 1998a. - Vol. 42. — P. 682-686.

- Liu F., Graybiel A. M. Region-specific dynamics of cAMP response element-binding protein phosphorylation in the basal ganglia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1998b. - Vol. 95. - P. 4708-4713.
- Liu H., Mantyh P. W., Basbaum A. I. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors // *Nature.* - 1997. - Vol. 386. - P. 721-724.
- Livezey R. T., Pearce L. B., Kornetsky C The effect of MK-801 and SCH23390 on the expression and sensitization of morphine-induced oral stereotypy // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 692. — P. 93-98.
- Lizasoain I., Leza J. C, Cuellar B., Moro M. A., Lorenzo P. Inhibition of morphine withdrawal by lamotrigine: involvement of nitric oxide // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 299. — P. 41-45.
- Loh H. H., Tao P. L., Smith A. P. Role of receptor regulation in opioid tolerance mechanisms // *Synapse.* - 1988. - Vol. 2. - P. 457-462.
- Loopuijt L. D., Schmidt W. J. The role of NMDA receptors in the slow neuronal degeneration of Parkinson's disease // *Amino Acids.* - 1998. - Vol. 14. - P. 17-23.
- Lopes T., Neubauer P., Boje K. M. Chronic administration of NMDA glycine partial agonists induces tolerance in the Porsolt swim test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1997. — Vol. 58. — P. 1059-1064.
- Loscher W. Basic aspects of epilepsy // *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* — 1993. — Vol. 6. — P. 223-232.
- Loscher W. Pharmacology of glutamate receptor antagonists in the kindling model of epilepsy // *Progr. Neurobiol.* 1998. - Vol. 54. - P. 721-741.
- Loscher W., Honack D. The behavioural effects of MK-801 in rats: involvement of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 215. — P. 199-206.
- Lovinger D. Alcohols and neurotransmitter gated ion channels // *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 356. - P. 267-282.
- Lu Y., France C. P., Woods J. H. Tolerance to the cataleptic effect of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in pigeons: cross-tolerance between PCP-like compounds and competitive NMDA antagonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1992. - Vol. 263. - P. 499-504.
- Lutfy K., Cai S. X., Woodward R. M., Weber E. Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the tail flick test in mice // *Pain.* — 1997. — Vol. 70. — P. 31-40.
- Lutfy K., Hurlbut D. E., Weber E. Blockade of morphine-induced analgesia and tolerance in mice by MK-801 // *Brain Res.* - 1993. - Vol. 616. - P. 83-88.
- Lutfy K., Shen K. Z., Woodward R. M., Weber E. Inhibition of morphine tolerance by NMDA receptor antagonists in the formalin test // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 731. - P. 171-181.
- Lutfy K., Weber E. Attenuation of nociceptive responses by ACEA-1021, a competitive NMDA receptor/glycine site antagonist, in the mice // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 743. — P. 17-23.
- Lutfy K., Woodward R. M., Keana J. F., Weber E. Inhibition of clonic seizure-like excitatory effects induced by intrathecal morphine using two NMDA receptor antagonists: MK-801 and ACEA-1011 // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 252. - P. 261-266.
- Lutfy K., Yoburn B. C The role of opioid receptor density in morphine tolerance // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1991. - Vol. 256. - P. 575-580.
- Lynch G. Memory and the brain: unexpected chemistries and a new pharmacology // *Neurobiol. Learn. Mem.* - 1998. - Vol. 70. - P. 82-100.
- Lyness W. H., Friedle N. M., Moore K. E. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: Effect on d-amphetamine self-administration // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1979. - Vol. 11. - P. 553-556.

- Lynn B , Carpenter S E Primary afferent units from the hairy skin of the rat hind limb // *Brain Res* - 1982 - Vol 238 - P 29-43
- Mackintosh N J The psychology of animal learning —London Academic Press, 1974 — 730 p
- Magnusson K R, Clements J R , Larson A A, Madi J E , Beitz A J Localization of glutamate in tngeminothalamic projection neurons a combined retrograde transport-immunohistochemical study//*Somat Res* - 1987 - Vol 4 - P 177-190
- Maj J , Rogoz Z, Skuza G The effects of combined treatment with MK-801 and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats // *Pol J Pharmacol Pharm* -1992a -Vol 44 - P 217-226
- Maj J , Rogoz Z , Skuza G , Kolodziejczyk K Some central effects of GYKI 52466, a non-competitive AMPA receptor antagonist//*Pol J Pharmacol* -1995 -Vol 47 - P 501-507
- Maj J , Rogoz Z , Skuza G, Sowinska H The effect of CGP 37849 and CGP 39551, competitive NMDA receptor antagonists, in the forced swimming test // *Pol J Pharmacol Pharm* — 1992b - Vol 44 - P 337-346
- Maj J , Rogoz Z , Skuza G , Wedzony K The synergistic effect of fluoxetine on the locomotor hyperactivity induced by MK-801, a non competitive NMDA receptor antagonist // *J Neural Transm* - 1996 -Vol 103 - P 131-146
- Makanjuola R O , Ashcroft G W Behavioural effects of electrolytic and 6-hydroxydopamine lesions of the accumbens and the caudate-putamen nuclei // *Psychopharmacology* — 1982 — Vol 76 - P 33-40
- Makimura M , Iwai M , Sugimoto H , Fukuda H Effect of NMDA receptor antagonists on protein kinase activated by chronic morphine treatment//*J Toxicol Sci* —1997 —Vol 22 — P 57-64
- Makimura M , Sugimoto H, Shmomiya K, Kabasawa Y, Fukuda H Inhibitory effect of the NMDA receptor antagonist, dizocilpine (MK-801), on the development of morphine dependence//*J Toxicol Sci* - 1996 -Vol 21 - P 135-141
- Malcangio M , Tomhson D R A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats//*Pain* -1998 -Vol 76 - P 151-157
- Maldonado R , Saiardi A , Valverde O , Samad T A , Roques B P , Borrelh E Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors // *Nature* — 1997 — Vol 388 — P 586-589
- Manallack D T Lodge D Beart P M Subchronic administration of MK-801 in the rat decreases cortical binding of [<sup>3</sup>H]D AP5, suggesting down regulation of the cortical N methyl D aspartate receptors//*Neuroscience* -1989 -Vol 30 - P 87-94
- Manning B H Mao J R Frenk H , Price D D Mayer D J Continuous co administration of dextromethorphan or MK 801 with morphine Attenuation of morphine dependence and naloxone reversible attenuation of morphine tolerance//*Pain* —1996 —Vol 67 — P 79-88
- Mansbach R S Effects of NMDA receptor antagonists on sensorimotor gating in the rat // *Eur J Pharmacol* - 1991 -Vol 202 -P 61-66
- Mansbach R S Willetts J Jortani S A Balster R L NMDA antagonists Lack of antipunishment effect in squirrel monkeys//*Pharmacol Biochem Behav* -1991 -Vol 39 - P 977-981
- Mao J , Price D D Mayer D J Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain//*Pain* -1995 -Vol 61 - P 353-364
- Mao J , Price D D Mayer D J Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance a current view of their possible interactions//*Pain* - 1995 -Vol 62 - P 259-274
- Mao J , Price D D , Mayer D J Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C // *J Neurosci* -1994 -Vol 14 -P 2301-2312

- Marcoli M., Maura G., Tortarolo M., Raiteri M. Trazodone is a potent agonist at 5-HT<sub>2C</sub> receptors mediating inhibition of the N-methyl-D-aspartate/nitric oxide/cyclic GMP pathway in rat cerebellum//*J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - Vol. 285. - P. 983-986.
- Marek P., Ben-Eliyahu S., Gold M. S., Liebeskind J. C. Excitatory amino acid antagonists (kynurenic acid and MK-801) attenuate the development of morphine tolerance in the rat // *Brain Res.* - 1991a. - Vol. 547. - P. 77-81.
- Marek P., Ben-Eliyahu S., Vaccarino A. L., Liebeskind J. C. Delayed application of MK-801 attenuates development of morphine tolerance in rats// *Brain Res.* — 1991b. — Vol. 558. — P. 163-165.
- Marek P., Mogil J. S., Sternberg W. F., Panocka I., Liebeskind J. C N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia. II. Comparison across three swim-stress paradigms in selectively bred mice // *Brain Res.* — 1992. — Vol. 578. - P. 197-203.
- Marek P., Page G. G., Ben-Eliyahu S., Liebeskind J. C. N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia. I. Comparison of opiate receptor-deficient and opiate receptor-rich strains of mice // *Brain Res.* — 1991B. — Vol. 551. — P. 293-296.
- Marescaux C, Vergnes M., Depaulis A. Neurotransmission in rats' spontaneous generalized non-convulsive epilepsy // *Epilepsy Res.* - 1992. - Vol. 8. - P. 335-343.
- Marglin S. H., Milano W. C, Mattie M. E., Reid L. D. PCP and conditioned place preferences // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1989. - Vol. 33. - P. 281-283.
- Mark G. P., Hajnal A., Kinney A. E., Keys A. S. Self-administration of cocaine increases the release of acetylcholine to a greater extent than response-independent cocaine in the nucleus accumbens of rats // *Psychopharmacology.* — 1999. — Vol. 143. — P. 47-53.
- Mark G. P., Smith S. E., Rada P. V., Hoebel B. G. An appetitively conditioned taste elicits a preferential increase in mesolimbic dopamine release// *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1994. — Vol. 48. - P. 651-660.
- Markowski V. P., Hull E. M. Cholecystokinin modulates mesolimbic dopaminergic influences on male rat copulatory behavior// *Brain Res.* - 1995. - Vol. 699. - P. 266-274.
- Marquis K. L., Piesla M. J., Muth E. A., Boast C. A. Effects of acute/chronic MK-801 on naloxone-precipitated jumping in morphine-dependent mice // *Soc. Neurosci. Abst.* — 1991. — Vol. 17. — P. 331.
- Martellotta M. C, Kuzmin A., Muglia P., Gessa G. L., Fratta W. Effects of the calcium antagonist isradipine on cocaine intravenous self-administration in rats // *Psychopharmacology.* — 1994. -Vol. 113. -P. 378-380.
- Martin G., Nie Z. G., Siggins G. R. m-Opioid receptors modulate NMDA receptor-mediated responses in nucleus accumbens neurons // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 11-22.
- Mathé J. M., Nomikos G. G., Hildebrand B. E. Prazosin inhibits MK-801-induced hyperlocomotion and dopamine release in the nucleus accumbens//*Eur.J. Pharmacol.*— 1996. — Vol.309. — P. 1-11.
- Mathern G. W., Pretorius J. K., Kornblum H. I., Mendoza D., Lozada A., Leite J. P., Chimelli L. M., Fried I., Sakamoto A. C, Assirati J. A., Levesque M. F., Adelson P. D., Peacock W. J. Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients // *Brain.* — 1997. - Vol. 120. - P. 1937-1959.
- Matsumoto K., Lo E. H., Pierce A. R., Halpern E. F., Newcomb R. Secondary elevation of extracellular neurotransmitter amino acids in the reperfusion phase following focal cerebral ischemia // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1996. - Vol. 16. - P. 114-124.
- Matsumoto-Oda A., Oda R. Changes in the activity budget of cycling female chimpanzees // *Am. J. Primatol.* - 1998. - Vol. 46. - P. 157-166.

- Matthies H., Becker A., Schroeder H., Kraus J., Holtt V., Krug M. Dopamine D1-deficient mutant mice do not express the late phase of hippocampal long-term potentiation // *Neuroreport*. — 1997. - Vol. 8. - P. 3533-3535.
- Matwyshyn G. A., Bhargava H. N. Effect of LY235959, a competitive antagonist of NMDA receptor, on tolerance to and dependence on morphine in mice // *FASEB J. Abstr.* — 1995. — Vol. 9. - P. A102.
- Matwyshyn G. A., Thorat S. N., Barjavel M., Gudehithlu K. P., Bhargava H. N. Comparative effects of MK-801 and N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine (NMMA) on morphine abstinence syndrome // *Soc. Neurosci. Abstr.* - 1993. - Vol. 19. - P. 1461.
- Maura G., Giardi A., Raiteri M. Release-regulating D-2 dopamine receptors are located on striatal glutamatergic terminals // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1988. - Vol. 247. - P. 680-684.
- Mayer D. J., Mao J., Holt J., Price D. D. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1999. - Vol. 96. - P. 7731-7736.
- Mayer M. L., Miller R. J. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in mammalian neurons // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1990. — Vol. 11. — P. 254-260.
- Mayer M. L., Vyklicky L. J., Sernagor E. A physiologist's view of the N-methyl-D-aspartate receptor: An allosteric ion channel with multiple regulatory sites // *Drug Dev. Res.* — 1989. — Vol. 17. - P. 263-280.
- Mayer M. L., Wetsbrook G. L. The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system // *Prog. Neurobiol.* - 1987. - Vol. 28. - P. 197-276.
- McBain C. J., Mayer M. L. N-methyl-D-aspartate receptor structure and function // *Physiol. Rev.* - 1994. - Vol. 74. - P. 723-760.
- McCloskey T. C., Paul B. K., Commissaris R. L. Buspirone effects in an animal conflict procedure: Comparison with diazepam and phenobarbital // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1987. — Vol. 27. - P. 171-175.
- McConkey D. J., Zhivotovsky B., Orrenius S. Apoptosis — molecular mechanisms and biochemical implications // *Mol. Aspects Med.* - 1996. - Vol. 17. - P. 1-110.
- McDonald J. W., Silverstein F. S., Johnston M. V. MK-801 pre-treatment enhances N-methyl-D-aspartate-mediated brain injury and increases brain N-methyl-D-aspartate recognition site binding in rats // *Neuroscience*. - 1990. - Vol. 38. - P. 103-113.
- McFarland K., Ettenberg A. Reinstatement of drug-seeking behavior produced by heroin-predictive environmental stimuli // *Psychopharmacology*. — 1997. — Vol. 131. — P. 86-92.
- McLellan A. T., Childress A. R., Ehrman R., O'Brien C. P. Extinguishing conditioned responses during opiate dependence treatment turning laboratory findings into clinical procedures // *J. Subst. Abuse Treatm.* - 1986. - Vol. 3. - P. 33-40.
- McLennan FL, Liu J.-R. The postexcitatory effects of acidic amino acids on spinal neurons // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 1981. - Vol. 59. - P. 239-243.
- McMillan D. E., Hardwick W. C., deCosta B. R., Rice K. C Effects of drags that bind to PCP and sigma receptors on punished responding // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1991. — Vol. 258. — P. 1015-1018.
- Medvedev I. O., Dravolina O. A., Beshpalov A. Y. Differential effects of nitric oxide synthase inhibitor, 7-nitroindazole, on discriminative stimulus and somatic effects of naloxone in morphine-dependent rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 377. - P. 183-186.
- Medvedev I. O., Dravolina O. A., Beshpalov A. Y. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on discriminative stimulus effects of naloxone in morphine-dependent rats using the

- Y-maze drug discrimination paradigm // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 286. — P. 1260-1268.
- Meldrum B. S. Excitatory amino acid receptors and their role in epilepsy and cerebral ischemia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1995. - Vol. 757. - P. 492-505.
- Meldrum B. S. Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters // *Clin. Sci.* - 1985. - Vol. 68. - P. 113-122.
- Meldrum B. S. The glutamate synapse as a therapeutical target: perspectives for the future // *Progr. Brain Res.* - 1998. - Vol. 116. - P. 441-458.
- Meldrum B., Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1990. - Vol. 11. - P. 379-387.
- Meloni D., Gambarana C, De Montis M. G. Dizocilpine antagonizes the effect of chronic imipramine on learned helplessness in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1993. — Vol. 46. — P. 423-426.
- Menniti F., Chenard B., Collins M., Ducat M., Shabby I., White F. CP-101,606, apotent neuroprotectant selective for forebrain neurons // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 331. — P. 117-126.
- Mestek A., Hurley J. H., Bye L. S., Campbell A. D., Chen Y., Tian M., Liu J., Schulman H., Yu L. The human mu opioid receptor: modulation of functional desensitization by calcium/calmodulin-dependent protein kinase and protein kinase C // *J. Neurosci.* 1995, — Vol. 15. — P. 2396-2406.
- Meyer D. R., Sparber S. B. Evidence of possible opiate dependence during the behavioral depressant action of a single dose of morphine // *Life Sci.* - 1977. - Vol. 21. - P. 1087-1094.
- Miczek K. A. Tolerance to the analgesic, but not discriminative stimulus effects of morphine after brief social defeat in rats // *Psychopharmacology.* - 1991. - Vol. 104. - P. 181-186.
- Miczek K. A., DeBold J. F., Haney M., Tidey J., Vivian J., Weerts E. M. Alcohol, drugs of abuse, aggression, and violence // *Understanding and preventing violence, Vol. 3* / Eds. A. J. Reiss, J. A. Roth. - Washington, D.C., National Academy Press, 1994. - P. 377-570.
- Miczek K. A., Winslow J. T. Analgesia and decrement in operant performance in socially defeated mice: selective cross-tolerance to morphine and antagonism by naltrexone // *Psychopharmacology.* - 1987. - Vol. 92. - P. 444-451.
- Miksic S., Lai H. Tolerance to morphine-produced discriminative stimuli and analgesia // *Psychopharmacology.* - 1977. - Vol. 54. - P. 217-221.
- Miksic S., Smith N., Lai H. Conditioning of discriminable stimuli produced by morphine // *Psychopharmacol. Comm.* - 1976. - Vol. 2. - P. 357-367.
- Millan M. J., Seguin L. Chemically-diverse ligands at the glycine B site coupled to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors selectively block the late phase of formalin-induced pain in mice // *Neurosci. Lett.* - 1994. - Vol. 178. - P. 139-143.
- Miller B., Sarantis M., Traynelis S. F., Attwell D. Potentiation of NMDA receptor currents by arachidonic acid // *Nature.* - 1992. - Vol. 355. - P. 722-725.
- Miller J. S., Kelly K. S., Neisewander J. L., McCoy D. F., Bardo M. T. Conditioning of morphine-induced taste aversion and analgesia // *Psychopharmacology.* — 1990. — Vol. 101. — P. 472-480.
- Miller N. E. Some reflections on the law of effect produce a new alternative to drive reduction // *Nebraska symposium on motivation* / Ed. M. R. Jones. — Lincoln, NE: University of Nebraska, 1963. - P. 65-112.
- Miller N. E., Dollard J. Social learning and imitation. - New Haven: Yale University Press, 1941. — 421 p.
- Milne R. J., Gamble G. D., Holford N. H. G. Behavioral tolerance to morphine analgesia is supraspinally mediated: a quantitative analysis of dose-response relationships // *Brain Res.* — 1989. — Vol. 491. - P. 316-327.

- Minami T, Okuda-Ashitaka E, Hon Y, Sakuma S, Sugimoto T, Sakimura K, Mishima M, Ito S Involvement of primary afferent C-fibres in touch evoked pain (allodynia) induced by prostaglandin E<sub>2</sub>//*Eur J Neurosci* - 1999 - Vol 11 - P 1849-1856
- Minematsu K, Fisher M, Li L, Sotak C Diffusion and perfusion MRI studies to evaluate a non competitive NMDA antagonist and reperfusion in experimental stroke in rats // *Stroke* - 1993 - Vol 24 - P 2074-2081
- Miserendino M J D, Sananes C B, Melia K R, Davis M Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA receptor antagonists in the amygdala // *Nature* - 1990 - Vol 345 - P 716-718
- Mistlberger R E Circadian food anticipatory activity formal models and physiological mechanisms//*Neurosci Biobehav Rev* -1994 -Vol 18 - P 171-195
- Mitsikostas D D Sanchez del Rio M, Waeber C, Moskowitz M A, Cutrer F M The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces capsaicin induced c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis//*Pain* -1998 -Vol 76 - P 239-248
- Miyakawa T, Yagi T, Kitazawa H, Yasuda M, Kawai N, Tsuboi K, Niki H Fyn kinase as a determinant of ethanol sensitivity relation to NMDA-receptor function//*Science* -1997 -Vol 278 - P 698-701
- Mogenson G J Limbic motor integration // *Pr&grr Psychobiol Physiol Psychol* - 1987 - Vol 12 - P 117-170
- Momiyama A, Feldmeyer D, Cull-Candy S G Identification of a native low-conductance NMDA channel with reduced sensitivity to Mg<sup>2+</sup> in rat central neurones // *J Physiol* - 1996 - Vol 494 - P 479-492
- Monaghan D T, Olveiman H J, Nguyen L, Watkins J C Two classes of N-methyl-D-aspartate recognition sites differential distribution and differential regulation by glycine // *Proc Natl Acad Sci* - 1988 - Vol 85 - P 9836-9840
- Mondadori C, Borkowski J, Gentsch C The memory facilitating effects of the competitive NMDA receptor antagonist CGP 37849 are steroid sensitive, whereas its memory-impairing effects are not//*Psychopharmacology* -1996 -Vol 124 -P 380-383
- Mondadori C, Weibkiantz L NMDA receptor blockers facilitate and impair learning via different mechanisms//*Behav Neural Biol* -1993 -Vol 60 - P 205-210
- Montastruc J L, Rascol O, Senard J M Glutamate antagonists and Parkinson's disease a review of clinical data//*Neurosci Biobehav Rev* -1997 -Vol 21 -P 477-480
- Monyer H, Burnashev N, Laurie D J, Sakmann B, Seeburg P H Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors // *Neuron* - 1994 -Vol 12 -P 529-540
- Moraes Ferreira V M, Morato G S D-cycloserine blocks the effects of ethanol and HA-966 in rats tested in the elevated plus maze//*Alcohol Clin Exp Res* - 1997 -Vol 21 - P 1638-1642
- Moran M, Calo G, Antonelli T, Gaist G, Acciari N, Fabnzi A, Bianchi C, Beam L Inhibitory effect of NMDA receptor activation on quisqualate stimulated phosphatidylinositol turnover in the human cerebral cortex//*Brain Res* -1991 -Vol 553 -P 14-17
- Morgan J I, Curran T Stimulus transcription coupling in the nervous system involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun//*Annu Rev Neurosci* -1991 -Vol 14 - P 421-451
- Morris R G M, Davis S, Butcher S P Hippocampal synaptic plasticity and NMDA receptors a role in information storage?//*Philos Trans Soc Lond* - 1990 -Vol 329 -P 187-204
- Morris R Responses of spinal dorsal horn neurons evoked by myelinated primary afferent stimulation are blocked by EAAs antagonists acting at kamate receptor // *Neurosci Lett* - 1984 - Vol 105 - P 79-85

- Morrow A. L., Devaud L. L., Bucci D., Smith F. D. GABAA and NMDA receptor subunit mRNA expression in ethanol dependent rats // *Alcohol & Alcoholism*. — 1994. — Vol. 2. — P. 89-95.
- Morrow B. A., Taylor J. R., Roth R. H. R-(+)-HA-966, an antagonist for the glycine NMDA receptor, prevents locomotor sensitization to repeated cocaine exposures // *Brain Res*. — 1995. — Vol. 673. — P. 165-169.
- Moryl E., Danysz W., Quack G. Potential antidepressive properties of amantadine, memantine and bifemelane // *Pharmacol. Toxicol.* - 1993. - Vol. 72. - P. 394-397.
- Mucha R. F., Kalant H. Log dose-response curve flattening in rats after daily injection of opiates // *Psychopharmacology*. - 1980. - Vol. 71. - P. 51-61.
- Mulder A. B., Arts M. P., Lopes da Silva F. H. Short- and long-term plasticity of the hippocampus to nucleus accumbens and prefrontal cortex pathways in the rat, *in vivo* // *Eur. J. Neurosci*. — 1997. - Vol. 9. - P. 1603-1611.
- Mulder A. B., Hodenprijl M. G., Lopes da Silva F. H. Electrophysiology of the hippocampal and amygdaloid projections to the nucleus accumbens of the rat: convergence, segregation, and interaction of inputs // *J. Neurosci*. - 1998. - Vol. 18. - P. 5095-5102.
- Muller W. E., Mutschler E., Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia // *Pharmacopsychiatry*. — 1995. — Vol. 28. — P. 113-124.
- Murad F. The role of nitric oxide in modulating guanylyl cyclase // *Neurotransmissions*. — 1994. — Vol. 2. - P. 1-4.
- Murase K., Ryu P. D., Randic M. Excitatory and inhibitory amino acids and peptide-induced responses in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurones // *Neurosci. Lett*. — 1989. — Vol. 103. - P. 56-63.
- Murata S., Kawasaki K. Common and uncommon behavioural effects of antagonists for different modulatory sites in the NMDA receptor/channel complex // *Eur. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 239. - P. 9-17.
- Murman D. L., Giordani B., Mellow A. M., Johanns J. R., Little R. J., Hariharan M., Foster N. L. Cognitive, behavioral, and motor effects of the NMDA antagonist ketamine in Huntington's disease // *Neurology*. - 1997. - Vol. 49. - P. 153-161.
- Murphy N. P., Cordier J., Glowinski J., Premont J. Is protein kinase C activity required for the N-methyl-D-aspartate-evoked rise in cytosolic  $Ca^{2+}$  in mouse striatal neurons // *Eur. J. Neurosci*. - 1994. - Vol. 6. - P. 854-860.
- Nader K., Bechara A., van der Kooy D. Neurobiological constraints on behavioral models of motivation // *Annu. Rev. Psychol.* - 1997. - Vol. 48. - P. 85-114.
- Narahashi T., Huang C. S., Song J. H., Yeh J. Z. Ion channels as targets for neuroprotective agents // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1997. - Vol. 825. - P. 380-388.
- Nasstrom J., Boo E., Stahiberg M., Berge O.-G. Tissue distribution of two NMDA receptor antagonists, [ $^3H$ ]CGS 19755 and [ $^3H$ ]MK-801, after intrathecal injection in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1993a. - Vol. 44. - P. 9-15.
- Nasstrom J., Karlsson U., Berge O.-G. Systemic or intracerebroventricular injection of NMDA receptor antagonists attenuates the antinociceptive activity of intrathecally administered NMDA receptor antagonists // *Brain Res*. - 1993b. - Vol. 623. - P. 47-55.
- Neisewander J. L., O'Dell L. E., Tran-Nguyen L. T. L., Castaceda E., Fuchs R. A. Dopamine overflow in the nucleus accumbens during extinction and reinstatement of cocaine self-administration behavior // *Neuropsychopharmacology*. — 1996. — Vol. 15. — P. 506-514.
- Nestler E. J., Aghajanian G. K. Molecular and cellular basis of addiction // *Science*. — 1997. — Vol. 278. - P. 58-63.

- Nichols M. L., Lopez Y., Ossipov M. H., Bian D., Porreca F. Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A (1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy // *Pain*. — 1997. — Vol. 69. — P. 317-322.
- Nickolson K. L., Jones H. E., Balster R. L. Evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus properties of the low-affinity N-methyl-D-aspartate channel blocker memantine // *Behav. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 9. - P. 231-243.
- Nishiyama T., Yaksh T. L., Weber E. Effects of intrathecal NMDA and non-NMDA antagonists on acute thermal nociception and their interaction with morphine // *Anesthesiology*. — 1998. — Vol. 89. - P. 715-722.
- Norman A. B., Ford L. M., Kolmonpunporn M., Sanberg P. R. Chronic treatment with MK-801 increases the quinolinic acid-induced loss of D-1 dopamine receptors in rat striatum // *Eur. J. Pharmacol.* - 1990. - Vol. 176. - P. 363-366.
- Nowak G., Li Y., Paul I. A. Adaptation of cortical but not hippocampal NMDA receptors after chronic citalopram treatment // *Eur. J. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 295. - P. 75-85.
- Nowak G., Ordway G. A., Paul I. A. Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims // *Brain Res.* — 19956. — Vol. 675. — P. 157—164.
- Nowak G., Redmond A., McNamara M., Paul I. A. Swim stress increases the potency of glycine at the N-methyl-D-aspartate receptor complex // *J. Neurochem.* — 1995a. — Vol. 64. — P. 925-927.
- Nowak L., Bregestowski P., Ascher P. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones // *Nature*. - 1984. - Vol. 307. - P. 462-465.
- Nuglisch J., Rischke R., Kriegstein J. Preischemic administration of flunarizine or phencyclidine reduces local cerebral glucose utilization in rat hippocampus seven days after ischemia // *Pharmacology*. - 1991. - Vol. 42. - P. 333-339.
- O'Brien C. P., Testa T., O'Brien T. J., Brady J. P. Conditioned narcotic withdrawal in humans // *Science*. - 1977. - Vol. 195. - P. 1000-1002.
- O'Brien C. P., Childress A. R., Ehrman R., Robbins S. J. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? // *J. Psychopharmacol.* — 1998. — Vol. 12. — P. 15-22.
- Obal F. The fundamentals of the central nervous control of vegetative homeostasis // *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* - 1966. - Vol. 30. - P. 15-29.
- Obrenovitch T. P., Urenjak J. Altered glutamatergic transmission in neurological disorders: from high extracellular glutamate to excessive synaptic efficacy // *Progr. Neurobiol.* — 1997. — Vol. 51. - P. 39-87.
- Oh S., Hoshi K., Ho I. K. Role of NMDA receptors in pentobarbital tolerance/dependence // *Neurochem. Res.* - 1997. - Vol. 22. - P. 111-114.
- Ohmori T., Abekawa T., Muraki A., Koyama T. Competitive and noncompetitive NMDA antagonists block sensitization to methamphetamine // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1994. — Vol. 48. - P. 587-591.
- Ohno M., Shibata S., Minamoto Y., Watanabe S. Effect of the noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist MK-801 on food-anticipatory activity rhythm in the rat // *Physiol. Behav.* - 1996. - Vol. 59. - P. 585-589.
- Ohno M., Watanabe S. D-cycloserine, a glycine site agonist, reverses working memory failure by hippocampal muscarinic receptor blockade in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 318. — P. 267-271.
- Olivar T., Laird J. M. Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes // *Pain*. - 1999. - Vol. 79. - P. 67-73.

- Olney J. W., Farber N. B. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. — 1995. — Vol. 13. - P. 335-345.
- Olney J. W., Labruyere J., Price M. T. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs // *Science*. — 1989. - Vol. 244. — P. 1360-1362.
- Oretti R. G., Spurlock G., Buckland P. R., McGuffin P. Lack of effect of antipsychotic and antidepressant drugs on glutamate receptor mRNA levels in rat brains // *Neuroscience Lett*. — 1994. - Vol. 177. - P. 39-43.
- Ossipov M. H., Lopez Y., Nichols M. L., Bian D., Porreca F. The loss of antinociceptive efficacy of spinal morphine in rats with nerve ligation injury is prevented by reducing spinal afferent drive // *Neurosci. Lett*. - 1995. - Vol. 199. - P. 87-90.
- Overton D. A. A comparison of the discriminable CNS effects of ketamine, phencyclidine and pentobarbital // *Arch. Int. Pharmacodyn*. - 1975. - Vol. 215. - P. 180-189.
- Overton D. A., Batta S. K. Investigation of narcotics and antitussives using drug discrimination techniques // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. - 1979. - Vol. P. 211. - P. 401-408.
- Overton P., Clark D. Ionophoretically administered drugs acting at the N-methyl-D-aspartate receptor modulate burst firing in A9 dopamine neurons in the rat // *Synapse*. — 1992. — Vol. 10. - P. 131-140.
- Paletta M. S., Wagner A. R. Development of context-specific tolerance to morphine: support for a dual-process interpretation // *Behav. Neurosci*. - 1986. - Vol. 100. - P. 611-623.
- Palmer A. M., Marion D. W., Botscheller M. L., Bowen D. M., DeKosky S. T. Increased transmitter amino acid concentration in human ventricular CSF after brain trauma // *Neuroreport*. — 1994. - Vol. 6. - P. 153-156.
- Palmer G. C., Hutchison J. B. Preclinical and clinical aspects of remacemide hydrochloride // *Excitatory amino acids — clinical results with antagonists* / Ed. P.L. Herrling. — London: Academic Press, 1997. - P. 109-120.
- Palmer G. C., Murray R. J., Cramer C L., Stagnitto M. L., Knowles M. K., Freedman L. R., Eismann M. S., Mahmood N., Balestra M., Borrelli A. R., Hudzik T. J., McCarthy D. J. [S]-AR-R 15896AR-A novel anticonvulsant: acute safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. - 1999. - Vol. 288. - P. 121-132.
- Panconi E., Roux J., Altenbaumer M. MK-801 and enantiomers: potential antidepressants or false positives in classical screening models? // *Pharmacol. Biochem. Behav*. — 1993. — Vol. 46. — P. 15-20.
- Paoletti P., Ascher P., Neyton J. High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors // *J. Neurosci*. - 1997. - Vol. 17. - P. 5711-5725.
- Pap A., Bradberry C. W. Excitatory amino acid antagonists attenuate the effects of cocaine on extracellular dopamine in the nucleus accumbens // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. — 1995. — Vol. 274. - P. 127-133.
- Papa S. M., Chase T. N. Levodopa-induced dyskinesias improved by a glutamate antagonist in Parkinsonian monkeys // *Ann. Neurol*. - 1996. - Vol. 39. - P. 574-578.
- Papp M., Moryl E. Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression // *Eur. J. Pharmacol*. — 1994. — Vol. 263. - P. 1-7.
- Papp M., Moryl E. Antidepressant-like effects of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid and D-cycloserine in an animal model of depression // *Eur. J. Pharmacol*. — 1996. — Vol. 316. — P. 145-151.
- Papp M., Moryl E. New evidence for the antidepressant activity of MK-801, a non-competitive antagonist of NMDA receptors // *Pol. J. Pharmacol*. - 1993. - Vol. 45. - P. 549-553.

- Papp M., Moryl E., Maccacchini M. L. Differential effects of agents acting at various sites of the NMDA receptor complex in a place preference conditioning model // *Eur. J. Pharmacol.* — 1996. - Vol. 317. - P. 191-196.
- Park-Chung M., Wu F.-S., Purdy R. H., Malayev A. A., Gibbs T. T., Farb D. H. Distinct sites for inverse modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by sulfated steroids // *Mol. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 52. - P. 1113-1123.
- Paronis C. A., Holtzman S. G. Development of tolerance to the analgesic activity of mu agonists after continuous infusion of morphine, meperidine or fentanyl in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1992. - Vol. 262. - P. 1-9.
- Paronis C. A., Holtzman S. G. Sensitization and tolerance to the discriminative stimulus effects of mu-opioid agonists // *Psychopharmacology.* — 1994. — Vol. 114. — P. 601-610.
- Paronis C. A., Woods J. H. Ventilation in morphine-maintained rhesus monkeys. II: Tolerance to the antinociceptive but not the ventilatory effects of morphine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1997. - Vol. 282. - P. 355-362.
- Parsons C. G., Danysz W., Bartmann A., Spielmanns P., Frankiewicz T., Hesselink M., Eilbacher B., Quack G. Amino-alkyl-cyclohexanes are novel uncompetitive NMDA receptor antagonists with strong voltage-dependency and fast blocking kinetics: *in vitro* and *in vivo* characterization // *Neuropharmacology.* - 1999. - Vol. 38. - P. 85-108.
- Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: An update // *Drug News Perspect.* - 1998. - Vol. 11. - P. 523-569.
- Parsons C. G., Danysz W., Quack G., Hartmann S., Lorenz B., Wollenburg C., Baran L., Przegalin-ski E., Kostowski W., Krzascik P., Chizh B., Headley P. M. Novel systemically-active antago-nists of the glycine site of the NMDA receptor — electrophysiological, biochemical and behav-ioral characterization // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1997. - Vol. 283. - P. 1264-1275.
- Parsons C. G., Gruner R., Rozental J., Millar J., Lodge D. Patch-clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane) // *Neuropharmacology.* - 1993. - Vol. 32. - P. 1337-1350.
- Parsons C. G., Quack G., Bresink I., Baran L., Przegalin-ski E., Kostowski W., Krzascik P., Hart-mann S., Danysz W. Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists *in vitro* with anticonvulsive and motor impairment activity *in vivo* // *Neuropharmacology.* - 1995. - Vol. 34. - P. 1239-1258.
- Parsons C. G., Zong X. G., Lux H. D. Whole cell and single channel analysis of the kinetics of glycine-sensitive N-methyl-D-aspartate receptor desensitization // *Br. J. Pharmacol.* — 1993a. - Vol. 109. - P. 213-221.
- Parton M. J., Gayton R. J., Taylor D. C. M. The effect of glutamate receptor antagonists on rat thermoreactive hypothalamic neurons // *J. Physiol.* — 1991. — Vol. 438. — P. 78-86.
- Pasternak G. W., Kolesnikov Y. A., Babey A. M. Perspectives on the N-methyl-D-aspartate nitric oxide cascade and opioid tolerance // *Neuropsychopharmacology.* — 1995. — Vol. 13. — P. 309-313.
- Paul I. A., Layer R. T., Skolnick P., Nowak G. Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock or imipramine // *Eur. J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 247. - P. 305-311.
- Paul I. A., Trullas R., Skolnick P., Nowak G. Down-regulation of cortical beta-adrenoceptors by chronic treatment with functional NMDA antagonists // *Psychopharmacology.* — 1992. — Vol. 106. - P. 285-287.
- Pechnick R. N., Hiramatsu M. The effects of MK-801 on body temperature and behavior in the rat: cross-sensitization and cross-tolerance with phencyclidine // *Eur. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 252. - P. 35-42.

- Pellis S. M., Castaneda E., McKenna M. M., Tran-Nguyen L. T., Whishaw I. Q. The role of the striatum in organizing sequences of play fighting in neonatally dopamine-depleted rats // *Neurosci. Lett.* - 1993. - Vol. 158. - P. 13-15.
- Pennartz C. M. A., Dolleman-Van Der Weel M. J., Kitai S. T., Lopes Da Silva F. H. Presynaptic dopamine D1 receptors attenuate excitatory and inhibitory limbic inputs to the shell region of the rat nucleus accumbens in vitro // *J. Neurophysiol.* - 1992. - Vol. 67. - P. 1325-1334.
- Perouansky M., Grantyn R. Is GABA release modulated by presynaptic excitatory amino acid receptors? // *Neurosci. Lett.* - 1990. - Vol. 113. - P. 292-297.
- Petralia R. S., Yokotani N., Wenthold R.J. Light and electron microscope distribution of the NMDA receptor subunit NMDAR1 in the rat nervous system using a selective anti-peptide antibody // *J. Neurosci.* - 1994. - Vol. 14. - P. 667-696.
- Pettit H. O., Ettenberg A., Bloom F. E., Koob G. F. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats // *Psychopharmacology.* - 1984. - Vol. 84. - P. 167-173.
- Piasecki J., Koros E., Dyr W., Kostowski W., Danysz W., Bienkowski P. Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of uncompetitive NMDA receptor antagonist, memantine // *Eur. J. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 354. - P. 135-143.
- Piazza P. V., Deroche V., Deminiere J. M., Maccari S., Le Moal M., Simon H. Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1993. - Vol. 90. - P. 11738-11742.
- Piazza P. V., Le Moal M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications // *Brain Res. Rev.* - 1997. - Vol. 25. - P. 359-372.
- Piazza P. V., Rouge-Pont F., Deroche V., Maccari S., Simon H., Le Moal M. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1996. - Vol. 93. - P. 8716-8720.
- Piazza P., Crescimanno G., Benigno A., Amato G. Stimulation of the ventral tegmental area (A10 region) enhances the hypothalamic attack behavior in the cat // *Behav. Brain Res.* - 1986. - Vol. 19. - P. 179-182.
- Pickens R., Harris W. C. Self-administration of d-amphetamine by rats // *Psychopharmacology.* - 1968. - Vol. 12. - P. 158-163.
- Picker M. J., Yarbrough J. Cross-tolerance and enhanced sensitivity to the response rate-decreasing effects of opioids with varying degrees of efficacy at the mu receptor // *Psychopharmacology.* - 1991. - Vol. 105. - P. 459-466.
- Pierce R. C., Meil W. M., Kalivas P. W. The NMDA antagonist, dizocilpine, enhances cocaine reinforcement without influencing mesoaccumbens dopamine transmission // *Psychopharmacology.* - 1997. - Vol. 133. - P. 188-195.
- Pinel J. P. J., Kim C. K., Paul D.J., Mana M. J. Contingent tolerance and cross-tolerance to anticonvulsant drug effects: pentobarbital and ethanol // *Psychobiology.* - 1989. - Vol. 17. - P. 165-170.
- Pinheiro-Carrera M., Tomaz C., Huston J. P., Carey R.J. NMDA antagonist effects on the development of L-DOPA behavioral sensitization in rats // *Behav. Neurosci.* - 1995. - Vol. 109. - P. 34-42.
- Pirot S., Godbout R., Mantz J., Tassm J. P., Glowinski J., Thierry A. M. Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components // *Neuroscience.* - 1992. - Vol. 49. - P. 857-865.
- Pleitakis A., Constantakakis E. Altered metabolism of excitatory amino acids, N-acetyl-aspartate and N-acetyl-aspartyl-glutamate in amyotrophic lateral sclerosis // *Brain Res. Bull.* 1993. - Vol. 30. - P. 381-386.

- Popik P., Danysz W. Inhibition of reinforcing effects of morphine and motivational aspects of naloxone-precipitated opioid withdrawal by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, memantine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1997. - Vol. 280. - P. 854-865.
- Popik P., Kolasiewicz W. Mesolimbic NMDA receptors are implicated in the expression of conditioned morphine reward // *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 359. - P. 288-294.
- Popik P., Kozela E. Clinically available NMDA antagonist, memantine, attenuates tolerance to analgesic effects of morphine in a mouse tail flick test // *Pol. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 51. - P. 223-231.
- Popik P., Layer R. T., Fossom L. H., Benveniste M., Geterdouglass B., Witkin J. M., Skolnick P. NMDA antagonist properties of the putative antiaddictive drug, ibogaine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1995. - Vol. 275. - P. 753-760.
- Popik P., Mamczarz J., Fraczek M., Widla M., Hesselink M., Danysz W. Inhibition of reinforcing effects of morphine and naloxone-precipitated opioid withdrawal by novel glycine site and uncompetitive NMDA receptor antagonists // *Neuropharmacology.* - 1998. - Vol. 37. - P. 1033-1042.
- Popik P., Skolnick P. The NMDA antagonist memantine blocks the expression and maintenance of morphine dependence // *Pharmacol., Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 53. - P. 791-797.
- Popoli P., Pezzola A., Benedetti M., de Carolis S. Verapamil and flunarizine inhibit phencyclidine-induced effects: an EEG and behavioral study in rats // *Neuropharmacology.* - 1992. - Vol. 31. - P. 1185-1191.
- Porter J. H., Wiley J. L., Balster R. L. Effects of phencyclidine-like drugs on punished behavior in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1989. - Vol. 248. - P. 997-1002.
- Post R. M., Weiss S. R. B., Pert A. The role of context and conditioning in behavioral sensitization to cocaine // *Psychopharmacol. Bull.* - 1987. - Vol. 23. - P. 423-429.
- Potschka H., Loscher W., Wlaz P., Behl B., Hofmann H. P., Treiber H. J., Szabo L. LU 73068, a new non-NMDA and glycine/NMDA receptor antagonist: pharmacological characterization and comparison with NBQX and L-701,324 in the kindling model of epilepsy // *Br. J. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 125. - P. 1258-1266.
- Premkumar L. S., Auerbach A. Stoichiometry of recombinant N-methyl-D-aspartate receptor channels inferred from single-channel current patterns // *J. Gen. Physiol.* - 1997. - Vol. 110. - P. 485-502.
- Preston K. L., Bigelow G. E., Bickel W., Liebson I. A. Three-choice drug discrimination in opioid-dependent humans: Hydromorphone, naloxone and saline // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1987. - Vol. 243. - P. 1002-1009.
- Price D. D., Mao J., Frenk H., Mayer D. J. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man // *Pain.* - 1994. - Vol. 59. - P. 165-174.
- Price D. D., Mao J., Lu J., Caruso F. S., Frenk H., Mayer D. J. Effects of the combined oral administration of NSAIDs and dextromethorphan on behavioral symptoms indicative of arthritic pain in rats // *Pain.* - 1996. - Vol. 68. - P. 119-127.
- Priestley T., Laughton P., Macaulay A. J., Hill R. G., Kemp J. A. Electrophysiological characterisation of the antagonist properties of two novel NMDA receptor glycine site antagonists, L-695,902 and L-701,324 // *Neuropharmacology.* - 1996. - Vol. 35. - P. 1573-1581.
- Przegalinski E., Tatarczyńska E., Deren-Wesołek A., Chojnacka-Wojcik E. Anticonflict effects of a competitive NMDA receptor antagonist and a partial agonist at strychnine-insensitive glycine receptors // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 54. - P. 73-77.

- Pucilowski O Psychopharmacological properties of calcium channel inhibitors // *Psychopharmacology* - 1992 - Vol 109 - P 12-29
- Pudiak C M , Bozarth M A L-NAME and MK 801 attenuate sensitization to the locomotor stimulating effect of cocaine // *Life Sci* -1993 -Vol 53 -P 1517-1524
- Puke M J , Wiesenfeld Hallin Z The differential effects of morphine and the alpha 2 adrenoceptor agonists clonidine and dexmedetomidine on the prevention and treatment of experimental neuropathic pain//*Anesth Analg* —1993 -Vol 77 — P 104-109
- Pulvirenti L, Balducci C , Koob G F Dextromethorphan reduces intravenous cocaine self administration in the rat // *Eur J Pharmacol* - 1997 - Vol 321 - P 279-283
- Pulvirenti L , Maldonado Lopez R, Koob G F NMDA receptors in the nucleus accumbens modulate intravenous cocaine but not heroin self administration in the rat // *Brain Res* — 1992 — Vol 594 - P 327-330
- Pulvirenti L, Swerdlow N R, Koob G F Micromjection of a glutamate antagonist into the nucleus accumbens reduces psychostimulant locomotion in rats // *Neurosci Lett* — 1989 — Vol 103 -P 213-219
- Pussinen R, Niemmen S , Koivisto E Enhancement of intermediate term memory by an alpha 1 agonist or a partial agonist at the glycine site of the NMDA receptor // *Neurobiol Learn Mem* - 1997 - Vol 67 - P 69-74
- Puttfarcken P S , Werhng L L, Cox B M Effects of chronic morphine exposure on opioid inhibition of adenylyl cyclase in 7315c cell membranes a useful model for the study of tolerance at mu opioid receptors//*Mol Pharmacol* -1988 -Vol 33 - P 520-527
- Qian J Brown S D Carlton S M Systemic ketamine attenuates nociceptive behaviors in a rat model of peripheral neuropathy // *Brain Res* —1996 —Vol 715 — P 51-62
- Quartaroli M , Cangnani C Dal Forno G , Mugnani M , Ugohni A , Arban R Bettelini L , Maraia G , Belardetti F , Reggiani A , Ratti E , Di Fabio R, Corsi M Potent antihyperalgesic activity without tolerance produced by glycine site antagonist of N methyl D aspartate receptor CV196771A//*J Pharmacol Exp Ther* -1999 -Vol 290 -P 158-169
- Rabbani M , Wright E J , Little H J Tolerance to competitive NMDA antagonists, but no cross tolerance with barbiturates//*Pharmacol Biochem Behav* —1995 —Vol 50 — P 9-15
- Rabbani M , Wright J , Butterworth A R, Zhou Q, Little H J Possible involvement of NMDA receptor mediated transmission in barbiturate physical dependence // *Br J Pharmacol* — 1994 -Vol 111 -P 89-96
- Raboisson P Flood K Lehmann A , Berge O G MK 801 neurotoxicity in the guinea pig cerebral cortex susceptibility and regional differences compared with the rat // *J Neurosci Res* — 1997 -Vol 49 -P 364-371
- Raigorodsky G, Urea G Intrathecal N-methyl d aspartate (NMDA) activates both nociceptive and antinociceptive systems//*Brain Res* —1987 —Vol 422 — P 158-162
- Raigorodsky G , Urea G Spinal antinociceptive effects of excitatory amino acid antagonists quisqualate modulates the action of N methyl D aspartate // *Eur J Pharmacol* — 1990 — Vol 182 - P 37-47
- Ranaldi R , Bauco P , Wise R A Synergistic effects of cocaine and dizocilpine (MK 801) on brain stimulation reward//*Brain Res* - 1997 -Vol 760 -P 231-237
- Ranaldi R , French E , Roberts D C Systemic pretreatment with MK 801 (dizocilpine) increases breaking points for self administration of cocaine on a progressive ratio schedule in rats // *Psychopharmacology* —1996 —Vol 128 - P 83-88
- Rao T S , Kirn H S , Lehmann J , Martin L L , Wood P L Selective activation of dopaminergic pathways in the mesocortex by compounds that act at the phencyclidine (PCP) binding site

- tentative evidence for PCP recognition sites not coupled to N-methyl d-aspartate (NMDA) receptors//Neuropharmacology -1990 - Vol 29 - P 225-230
- Rashidy Pour A , Motaghd-Lanjam Z , Bures J Tolerance to ketamine-induced blockade of cortical spreading depression transfers to MK-801 but not to AP5 in rats // Brain Res — 1995 — Vol 693 - P 64-69
- Rasmussen K Afferent effects on locus coeruleus in opiate withdrawal//Progr Brain Res —1991 -Vol 88 -P 207-216
- 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 — P 295-300
- Rasmussen K , Aghajaman G K Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate dependent rats attenuation by lesion of the nucleus paragigantocellulans // Brain Res — 1989 - Vol 505 - P 346-350
- Rasmussen K , Brodsky M , Inturnsi C E NMDA antagonists and clonidine block c-fos expression during morphine withdrawal//Synapse —1995 —Vol 20 — P 68-74
- Rasmussen K , Fuller R W , Stockton M E , Perry K W , Swmford R M , Ornstem P L NMDA receptor antagonists suppress behaviors but not norepmephne turnover or locus coeruleus unit activity induced by opiate withdrawal//Eur J Pharmacol —1991 —Vol 197 — P 9-16
- Rassnick S , D'Amico E , Riley E , Pulvirenti L , Zieglansberger W , Koob G F GABA and nucleus accumbens glutamate neurotransmission modulate ethanol self administration in rats // Ann NY Acad Sci - 1992a - Vol 654 - P 502-505
- Rassnick S Pulvirenti L , Koob G F Oral ethanol self administration in rats is reduced by the administration of dopamine and glutamate receptor antagonists into the nucleus accumbens //Psychopharmacology -1992b -Vol 109 -P 92-98
- Rassnick S , Stinus L Koob G F The effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens and the mesohmbic dopamine system on oral self-adimstration of ethanol in the rat // Brain Res - 1993 - Vol 623 - P 16-24
- Reddy P L Veeranna , Matwyshyn G A , Ihoiat S N , Bhargava H N Effect of morphine tolerance and abstinence on the binding of [ H]naltrexone to discrete brain regions and spinal cord of the rat//Gen Pharmacol -1994 -Vol 25 - P 355-361
- Reet M J , Malik R , Curtis D R Post-excitatory depression of neuronal firing by acidic ammo acid and acetylchohne in the cat spinal coid //Brain Res -1983 -Vol 263 -P 162-166
- Ren K Williams G M.Hyiden J L K , Ruda M A , Dubner R The intrathecal administration of excitatory ammo acid receptor antagonists selectively attenuated carrageenan-induced behavioral hyperalgesia in rats//Eur J Pharmacol -1992 -Vol 219 -P 235-243
- Renno W M Prolonged noxious stimulation increases penaqueductal gray NMDA mRNA expression a hybridization study using two different rat models for nociception // Neurobiology — 1998 - Vol 6 - P 333-357
- Revusky S Associative predispositions//The biology of learning/Eds P Marler, H S Terrace — Berlin Spungei-Verlag, 1984 -P 447-460
- Revusky S , Coombes S , Pohl R W Pharmacological generality of the Avtail effect // Behav Neural Biol - 1982 - Vol 34 - P 240-260
- Rezvani A H , Oveistreet D H , Leef Y W Attenuation of alcohol intake by Ibogaine in three strains of alcohol preferring rats//Pharmacol Biochem Behav —1995 —Vol 52 — P 615-620
- Riaz A , Famgold C L Seizures during ethanol withdrawal are blocked by focal mcroinjection of excitant ammo acid antagonists into the inferior colchulus and pontine reticular formation // Alcohol Chn Exp Res -1994 -Vol 18 - P 1456-1462

- Richter C P Animal behavior and internal drives // Q Rev Biol -1927 -Vol 2 -P 307-343
- Riley A L, Jacobs W J, LoLordo V M Morphine-induced taste aversions: a consideration of parameters // Physiol. Psychol - 1978 -Vol 6 -P 96-100
- Ripley T L, Little H J Ethanol withdrawal hyperexcitability *in vitro* is selectively decreased by a competitive NMDA receptor antagonist // Brain Research -1995 -Vol 699 - P 1-11
- Risinger F O, Dickinson S D, Cunningham C L Halopendol reduces ethanol-induced motor activity stimulation but not conditioned place preference // Psychopharmacology - 1992 - Vol 107 - P 453-456
- Riveras N, Orrego F N methylaspartate-activated calcium channels in rat brain cortex slices: Effect of calcium channel blockers and of inhibitory and depressant substances // Neuroscience -1986 -Vol 17 -P 541-546
- Rivot J -P, Souza A, Montagne Clavel J, Besson J -M Nitric oxide (NO) release by glutamate and NMDA in the dorsal horn of the spinal cord: an *in vivo* electrochemical approach in the rat // Brain Res -1999 -Vol 821 -P 101-110
- Roberts D C S, Bennett S A L, Vickers G J The estrous cycle affects cocaine self-administration on a progressive ratio schedule in rats // Psychopharmacology -1989 -Vol 98 - P 408-411
- Roberts D C S, Koob G F, Klonof P, Fibiger H C Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens // Pharmacol Biochem Behav - 1980 -Vol 12 - P 781-787
- Robertson A, Mogenson G J Facilitation of self-stimulation of the prefrontal cortex in rats following chronic administration of spiroperidol or amphetamine // Psychopharmacology - 1979 - Vol 65 - P 149-154
- 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 Rev - 1986 -Vol 11 -P 157-198
- Robinson T E, Berntge K C The neural basis of drug-craving: an incentive-sensitization theory of addiction // Brain Res Rev -1993 -Vol 18 - P 247-291
- Rogawski M A Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists, channel blockers and 2,3-benzodiazepines // Trends Pharmacol Sci -1993 -Vol 14 - P 325-331
- Rolls E T The brain and reward - Oxford: Pergamon Press, 1975 - 115 p
- Rosen M I, McMahon T J, Woods S W, Pearsall H R, Kosten T R A pilot study of dextromethorphan in naloxone-precipitated opiate withdrawal // Eur J Pharmacol -1996 -Vol 307 - P 251-257
- Rosenberg P A, Loing R, Xie Y, Zaleskas V, Aizenman E 2,4,5-tetrahydroxyphenylalanine in solution forms a non-N-methyl-D-aspartate glutamatergic agonist and neurotoxin // Proc Natl Acad Sci USA - 1991 - Vol 88 - P 4865-4869
- Rosenmund C, Westbrook G L Calcium-induced actin depolymerization reduces NMDA channel activity // Neuron - 1993 -Vol 10 - P 805-814
- Rossetti Z L, Hmaidan Y, Gessa G L Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats // Eur J Pharmacol - 1992 -Vol 221 -P 227-234
- Rothman R B, Long J B, Bykov V, Xu H, Jacobson A E, Rice K C, Holaday J W Upregulation of the opioid receptor complex by the chronic administration of morphine: a biochemical marker related to the development of tolerance and dependence // Peptides - 1991 -Vol 12 -P 151-160
- Rothstein J D, Van Kammen M, Levey A I, Martin L J, Kuncl R W Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis // Ann Neurol - 1995 - Vol 38 - P 73-84

- Sakamoto Y., Suga S., Sakuma Y. Estrogen-sensitive neurons in the female rat ventral tegmental area: a dual route for the hormone action // *J. Neurophysiol.* — 1993. — Vol. 70. — P. 1469-1475.
- Salt T. E., Hill R. G. Pharmacological differentiation between responses of rat medullary dorsal horn neurons to noxious mechanical and noxious thermal cutaneous stimuli // *Brain Res.* — 1986. — Vol. 263. — P. 167-171.
- Samarasinghe S., Virgo L., de Bellerocche J. Distribution of the N-methyl-D-aspartate glutamate receptor subunit NR2A in control and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 727. — P. 233-237.
- Sanger D. J., Jackson A. Effects of phencyclidine and other N-methyl-D-aspartate antagonists on the schedule controlled behavior of rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1989. — Vol. 248. — P. 1215-1221.
- Sanger D. J., Terry P., Katz J. L. Memantine has phencyclidine-like but not cocaine-like discriminative stimulus effects in rats // *Behav. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 3. — P. 265-268.
- Sanner C., Elliott J. L., Snider W. D. Upregulation of NMDAR1 mRNA induced by MK-801 is associated with massive death of axotomized motor neurons in adult rats // *Neurobiol. Dis.* — 1994. — Vol. 1. — P. 121-129.
- Sarter M., Bruno J. P. Abnormal regulation of corticopetal cholinergic neurons and impaired information processing in neuropsychiatric disorders // *Trends Neurosci.* — 1999. — Vol. 22. — P. 67-74.
- Saucier D. M., Kavahers M. Antagonistic effects of the selective, competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, NPC 12626, on kappa opiate-induced analgesia in male deer mice // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 637. — P. 292-296.
- Saucier D., Cain D. P. Spatial learning without NMDA receptor-dependent long-term potentiation // *Nature.* — 1995. — Vol. 378. — P. 186-189.
- Saucier D., Hargreaves E. L., Boon F. Detailed behavioral analysis of water maze acquisition under systemic NMDA or muscarinic antagonism: Nonspatial pretraining eliminates spatial learning deficits // *Behav. Neurosci.* — 1996. — Vol. 110. — P. 103-116.
- Saulskaya N., Marsden C. A. Conditioned dopamine release: Dependence upon N-methyl-D-aspartate receptors // *Neuroscience.* — 1995. — Vol. 67. — P. 57-63.
- Saybasili H., Stevens D. R., Haas H. L. pH-dependent modulation of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic currents by histamine in rat hippocampus *in vitro* // *Neurosci. Lett.* — 1995. — Vol. 199. — P. 225-227.
- Schaefer G. J., Michael R. P. Schedule-controlled brain self-stimulation: Has it utility for behavioral pharmacology? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1992. — Vol. 16. — P. 569-583.
- Scharfman H. E., Schwartzkroin P. A. Protection of dentate hilar cells from prolonged stimulation by intracellular calcium chelation // *Science.* — 1989. — Vol. 246. — P. 257-260.
- Schenk S., Valadez A., McNamara C., House D. T., Higley D., Bankson M. G., Gibbs S., Horger B. A. Development and expression of sensitization to cocaine's reinforcing properties: role of NMDA receptors // *Psychopharmacology.* — 1993. — Vol. 111. — P. 332-338.
- 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.* — 1993a. — Vol. 4. — P. 652-659.
- Schmiedler C. W., Telia S. R., Prada J., Goldberg S. R. Calcium channel blockers antagonize some of cocaine's cardiovascular effects, but fail to alter cocaine's behavioral effects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 272. — P. 791-798.
- Schmajuk N. A., Buhusi C. V., Gray J. A. Psychopharmacology of latent inhibition, a neural network approach // *Behav. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 711-730.

- Schmidt W. J. Intrastratial injection of DL-2-amino-5-phosphonovaleric acid (AP-5) induces sniffing stereotypy that is antagonized by haloperidol and clozapine // *Psychopharmacology*. — 1986. - Vol. 90. - P. 123-130.
- Schmidt W. J., Bubser M. Anticataleptic effects of the N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1989. - Vol. 32. - P. 621-623.
- Schmidt W. J., Bury D. Behavioural effects of N-methyl-D-aspartate in the anterodorsal striatum of the rat // *Life Sci.* - 1988. - Vol. 43. - P. 545-549.
- Schmutz M., Arthur A., Faleck H., Karlsson G., Kotake A., Lantwicki L., LaRue L., Markabi S., Murphy D., Powell M., Sauer D. Selfotel (CGS 19755) // *Excitatory amino acids — clinical results with antagonists* / Ed. P. L. Herrling. — London: Academic Press, 1997. — P. 1-6.
- Schneider L. H., Davis J. D., Watson C. A., Smith G. P. Similar effect of raclopride and reduced sucrose concentration on the microstructure of sucrose sham feeding // *Eur. J. Pharmacol.* — 1990. - Vol. 186. - P. 61-70.
- Schneider S. P., Perl E. R. Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate *in vitro*: correlation with location and excitatory input // *Brain Res.* — 1985. - Vol. 360. - P. 339-343.
- Schoenfeld W. N. Problems of modern behavior theory // *Cond. Reflex.* - 1972. - Vol. 7. - P. 33-65.
- Schouenborg J., Sjolund B. H. First-order nociceptive synapses in rat dorsal horn are blocked by an amino acid antagonist // *Brain Res.* - 1986. - Vol. 379. - P. 394-398.
- Schugens M. M., Egerter R., Daum I., Schepelmann K., Klockgether T., Loschmann P. A. The NMDA antagonist meniantine impairs classical eyeblink conditioning in humans // *Neurosci. Lett.* - 1997. - Vol. 224. - P. 57-60.
- Schultz W. Responses of midbrain dopamine neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey // *J. Neurophysiol.* - 1985. - Vol. 56. - P. 1439-1461.
- Schultz W., Apicella P., Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task // *J. Neurosci.* — 1993. - Vol. 13. - P. 900-913.
- Schultz W., Dayan P., Montague P. R. A neural substrate of prediction and reward // *Science*. — 1997. - Vol. 275. - P. 1593-1599.
- Seeburg P. H., Burnashev N., Kohr G., Kuner T., Sprengel R., Monyer H. The NMDA receptor channel: molecular design of a coincidence detector // *Recent Progr. Horm. Res.* — 1995. — Vol. 50. - P. 19-34.
- Seguin L., Millan M. J. The glycine B partial agonist, (+)-HA966, enhances induction of antinociception by RP 67580 and CP-99,994 // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 253. - P. R1-R3.
- Semenova S., Danysz W., Bespalov A. Low-affinity NMDA receptor channel blockers attenuate initiation of morphine i.v. self-administration in drug-naive mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. - Vol. 378. - P. 1-8.
- Semenova S., Kuzmin A., Zvartau E. Strain differences in the analgesic and reinforcing action of morphine in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1995. — Vol. 50. — P. 17-21.
- Sepulveda M. J., Hernandez L., Rada P., Tucci S., Contreras E. Effect of precipitated withdrawal on extracellular glutamate and aspartate in the nucleus accumbens of chronically morphine-treated rats: an *in vivo* microdialysis study // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1998. — Vol. 60. — P. 255-262.
- Servatius R. J., Shors T. J. Early acquisition, but not retention, of the classically conditioned eyeblink response is N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dependent // *Behav. Neurosci.* — 1996. - Vol. 110. - P. 1040-1048.

- Sgambato V., Pages C, Rogard M., Besson M. J., Caboche J. Extracellular signal-regulated kinase (ERK) controls immediate early gene induction on corticostriatal stimulation // *J. Neurosci.* — 1998. - Vol. 18. - P. 8814-8825.
- Sharkey J., Ritchie I. M., Butcher S. P., Kelly J. S. Comparison of the patterns of altered cerebral glucose utilisation produced by competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 735. - P. 67-82.
- Sharma S. K., Klee W. A., Nirenberg M. Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1977. - Vol. 74. - P. 3365-3369.
- Shaw P. J., Ince P. G. Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol.* — 1997. - Vol. 244. - P. S3-14.
- Shelton K. L., Balster R. L. Effects of gamma-aminobutyric acid agonists and N-methyl-D-aspartate antagonists on a multiple schedule of ethanol and saccharin self-administration in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1997. - Vol. 280. - P. 1250-1260.
- Shen K. F., Crain S. M. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice // *Brain Res.* — 1997. — Vol. 757. — P. 176-190.
- Shen R.-Y., Chiodo L. A. Acute withdrawal after repeated ethanol treatment reduces the number of spontaneously active dopaminergic neurons in the ventral tegmental area // *Brain Res.* — 1993. - Vol. 622. - P. 289-293.
- Sher G. D., Cartmell S. M., Gelgor L., Mitchell D. Role of N-methyl-D-aspartate and opiate receptors in nociception during and after ischaemia in rats // *Pain.* — 1992. — Vol. 49. — P. 241-248.
- Sher G., Mitchell D. N-Methyl-D-aspartate receptors mediate responses of rat dorsal horn neurons to hindlimb ischemia // *Brain Res.* - 1990. - Vol. 522. - P. 55-62.
- Shimosato K., Marley R. J., Saito T. Differential effects of NMDA receptor and dopamine receptor antagonists on cocaine toxicities // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1995. — Vol. 51. — P. 781-788.
- Shippenberg T. S., Emmett-Oglesby M. W., Ayesta F. J., Herz A. Tolerance and selective cross-tolerance to the motivational effects of opioids // *Psychopharmacology.* — 1988. — Vol. 96. — P. 110-115.
- Shoab M., Benwell M. E. M., Akbar M. T., Stolerman I. P., Balfour D. J. K. Behavioural and neurochemical adaptations to nicotine in rats: Influence of NMDA antagonists // *Br. J. Pharmacol.* — 1994. - Vol. 111. - P. 1073-1080.
- Shoab M., Shippenberg T. S., Goldberg S. R., Schindler C. W. Behavioral studies with the glycine partial agonist (+)- HA966 on cocaine-induced locomotor activity and reinforcement // *Behav. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 6. - P. 568-576.
- Shoab M., Stolerman I. P. MK801 attenuates behavioural adaptation to chronic nicotine administration in rats // *Br. J. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 105. - P. 514-515.
- Shukla V. K., Lemaire S. Non-opioid effects of dynorphins: possible role of the NMDA receptor // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1994. - Vol. 15. - P. 420-424.
- Siegel B. W., Sreekrishna K., Baron B. M. Binding of the radiolabeled glycine site antagonist [<sup>3</sup>H]MDL-105,519 to homomeric NMDA-NR1 receptors // *Eur. J. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 312. - P. 357-365.
- Siegel S. Conditioning of insulin-induced glycemia // *J. Comp. Physiol. Psychol.* — 1972. — Vol. 78. - P. 233-241.
- Siegel S. Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response // *J. Comp. Physiol. Psychol.* - 1975. - Vol. 89. - P. 498-506.

- Siegel S. Morphine tolerance acquisition as an associative process // *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Proc.* - 1977. - Vol. 3. - P. 1-13.
- Siegel S., Sdao-Jarvie K. Reversal of ethanol tolerance by a novel stimulus // *Psychopharmacology.* - 1986. - Vol. 88. - P. 258-261.
- Siegel S. Drug anticipation and drug tolerance // *The psychopharmacology of addiction* / Ed. M. Lader. - Oxford: University Press, 1988. - P. 73-96.
- Siegel S. Pharmacological conditioning and drug effects // *Psychoactive drugs: tolerance and sensitization* / Eds. A. J. Goudie, M. W. Emmett-Oglesby. - Clifton, NY: Humana Press, 1989. - P. 115-180.
- Siegel S., Larson S.J. Disruption of tolerance to the ataxic effect of ethanol by an extraneous stimulus // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 55. - P. 125-130.
- Siegfried B., de Souza R. L. NMDA receptor blockade in the periaqueductal grey prevents stress-induced analgesia in attacked mice // *Eur. J. Pharmacol.* - 1989. - Vol. 168. - P. 239-242.
- Silva A. J., Stevens C. F., Tonegawa S., Wang Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice // *Science.* - 1992. - Vol. 257. - P. 201-206.
- Singewald N., Philippu A. Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1996. - Vol. 17. - P. 356-363.
- Skilling S. R., Smullin D. H., Beitz A. J., Larson A. A. Extracellular amino acid concentrations in the dorsal spinal cord of freely moving rats following veratridine and nociceptive stimulation // *J. Neurochem.* - 1988. - Vol. 51. - P. 127-138.
- Skinner B. F. *Science and human behavior.* - New York: McMillan, 1953. - 336 p.
- Skinner B. F., Heron W. T. Effects of caffeine and benzedrine upon conditioning and extinction // *Psychol. Rec.* - 1937. - Vol. 1. - P. 340-349.
- Skinner K., Detweiler D. J., Rhode D. S., Fields H. L., Basbaum A. I. Naltrexone-precipitated abstinence is associated with increased FOS-like immunoreactivity (FLI) in a subpopulation of neurons in the rostral ventromedial medulla (RVM) of the rat // *Proc. 7th World Congress Pain.* - Seattle: IASP Publications, 1993. - P.458.
- Skolnick P., Laver R. T., Popik P. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression // *Pharmacopsychiatry.* - 1996. - Vol. 29. - P. 23-26.
- Skolnick P., Miller R., Young A., Boje K., Trullas R. Chronic treatment with 1-aminocyclopropane-carboxylic acid desensitizes behavioral responses to compounds acting at the N-methyl-D-aspartate receptor complex // *Psychopharmacology.* - 1992. - Vol. 107. - P. 489-496.
- Smith G. D., Wiseman J., Harrison S. M., Elliott P. J., Birch P. J. Pretreatment with MK-801, a non-competitive NMDA antagonist, prevents development of mechanical hyperalgesia in a rat model of chronic neuropathy, but not in a model of chronic inflammation // *Neurosci. Lett.* - 1994. - Vol. 165. - P. 79-83.
- Smith J. A., Mo Q., Guo H., Kunko P. M., Robinson S. E. Cocaine increases extraneuronal levels of aspartate and glutamate in the nucleus accumbens // *Brain Res.* - 1995. - Vol. 683. - P. 264-269.
- Smith J. B. Situational specificity of tolerance to effects of phencyclidine on responding of rats under fixed-ratio and spaced-responding schedules // *Psychopharmacology.* - 1991. - Vol. 103. - P. 121-128.
- Smith M. T., Smith G. D., Cramond T. R. The putative role of morphine-3-glucuronide (M3G) in the development of analgesic tolerance to morphine // *Proc. 7th World Congress on Pain.* - Seattle: IASP Publications, 1993. - P. 15.

- Smith P. F., Darlington C. L. Recent advances in the pharmacology of the vestibulo-ocular reflex system // Trends Pharmacol Sci. - 1996. - Vol. 17. - P. 421-427.
- Smith S E., Chapman A. G. Acute and chronic anticonvulsant effects of D(-)CPPene in genetically epilepsy-prone rats // Epilepsy Res. - 1993 - Vol. 15. - P. 193-199.
- Smith T S., Parker W. D, Jr., Bennett J P. Jr i.-Dopa increases mgral production of hydroxyl radicals *in vivo* potential L-dopa toxicity? // Neuroreport. - 1994. - Vol 5. - P. 1009-1011
- Snell L D., Nunley K. R., Lickteig R. L., Browning M D., Tabakoff B., Hoffman P. L Regional and subunit specific changes in NMDA receptor mRNA and immunoreactivity in mouse brain following chronic ethanol mgestion // Mol. Bram Res. - 1996 - Vol 40. - P 71-78.
- Snell L. D., Tabakoff B , Hoffman P. L Radiohgand binding to the N-methyl-D-aspartate receptor/ lonophore complex: alterations by ethanol *in vitro* and by chronic *in vivo* ethanol mgestion // Brain Res. - 1993. - Vol 602. - P 91-98.
- Snell L. D., Johnson K. M Characterization of the inhibition of excitatory ammo acid-mduced neurotransmitter release in the rat stratum by phencychdine-like drugs // J. Pharmacol. Exp Ther. - 1986. - Vol 238 - P. 938-946.
- Song X J., Zhao Z Q, Cooperative interaction among the various regulatory sites withm the NMDA receptor-channel complex in modulating the evoked responses to noxious thermal stimuli of spinal dorsal horn neurons in the cat // Exp Bram Res. — 1998. — Vol 120. — P 257-262
- Sonsalla P K., Nicklas W J , Heikkila R. E. Role for excitatory ammo acids in methamphetamine-mduced mgrostrnatal dopammergic toxicity// Science — 1989. — Vol. 243. — P. 398-400.
- Sosnowski M , Yaksh T. L Differential cross-tolerance between intrathecal morphine and sutentanil in the rat // Anesthesiology. - 1990. - Vol. 73. - P. 1141-1147.
- Spanagel R , Holter S M. Long-term alcohol self-admmistration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism? // Alcohol Alcoholism — 1999 — Vol. 34 — P 231 — 243
- Spencer D. G., Jr , Yaden S., Lai H. Behavioral and physiological detection of classically-conditioned blood pressure reduction // Psychopharmacology. — 1988. — Vol. 95. — P. 25-28
- Spinella M , Cooper M. L., Bodnar R.J. Excitatory ammo acid antagonists in the rostral ventromedial medulla inhibit mesencephahc morphine analgesia in rats // Pain. — 1996. — Vol. 64. — P 545-552.
- Spragg S D. Morphine addiction in chimpanzees// Comp Psychol. Monogr. — 1940. — Vol. 15 — Serial No 79.
- Spyraki C, Fibiger H C , Phillips A. G. Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesohmbic dopamine system // Psychopharmacology. — 1983 — Vol 79. — P. 278-283.
- Spyraki C , Fibiger H C, Phillips A. G. Dopammergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning // Brain Res. - 1982. - Vol. 253. - P 185-193.
- Stannard C. F , Porter G. E. Ketamine hydrochlondne in the treatment of phantom limb pain // Pain - 1993 - Vol. 54. - P. 227-230.
- Starr M. S., Starr B. S Comparison of the effects of NMDA and AMPA antagonists on the locomotor activity induced by selective D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine agonists in reserpine-treated mice // Psychopharmacology. - 1994. - Vol 114. - P. 469-476.
- Stasheff S F , Anderson W W., Clark S., Wilson W. A. NMDA antagonists differentiate epileptogenesis from seizure expression in an *in vitro* model // Science. — 1989 — Vol 245. — P. 648-651
- Stem L Amphetamine and neural reward mechanisms // CIBA Foundation Symposium / Eds H Steinberg, A V S deReuck, J. Knight. - London: J. and A. Churchill, 1964. - P. 91-98

- Steinberg G K , Yoon E J , Kunis D M , Sun G H , Maier C M , Grant G A Neuroprotection by N-methyl D-aspartate antagonists in focal cerebral ischemia is dependent on continued maintenance dosing//Neuroscience - 1995 - Vol 64 - P 99-107
- Stellar J R, Corbett D Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward // Brain Res -1989 -Vol 477 -P 126-143
- Stephens D N A glutamatergic hypothesis of drug dependence extrapolations from benzodiazepine receptor ligands//Behav Pharmacol —1995 —Vol 6 — P 425-446
- Stephens D N , Andrews J S N-methyl-D-aspartate antagonists in animal models of anxiety // Frontiers in Excitatory Amino Acid Research / Eds E A Cavalheiro, J Lehmann, L Turski — New York, NY Alan R Liss, Inc , 1988 - P 309-316
- Stephens D N , Cole B J AMPA antagonists differ from NMDA antagonists in their effects on operant DRL and delayed matching to position tasks // Psychopharmacology — 1996 — Vol 126 -P 249-259
- Stephens D N , Meldrum B S , Weidmann R Does the excitatory amino acid receptor antagonist 2-AP5 exhibit anxiolytic activity'//Psychopharmacology -1986 -Vol 90 - P 166-169
- Stephuhn K G , Turski L Diazepam dependence prevented by glutamate antagonists // Proc Natl Acad Sci U S A - 1993 - Vol 90 - P 6889-6893
- Stevens C W , Yaksh T L Potency of infused spinal antinociceptive agents is inversely related to magnitude of tolerance after continuous infusion//J Pharmacol Exp Ther — 1989 —Vol 250 - P 1-8
- Stewart J , de Wit H , Eikelboom R Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants//Psychol Rev —1984 —Vol 91 — P 251-268
- Stewart J , Deschamps S -E , Amir S Inhibition of nitric oxide synthase does not block the development of sensitization to the behavioral activating effects of amphetamine // Brain Res — 1994 -Vol 641 -P 141-144
- Stewart J , Druhan J P Development of both conditioning and sensitization of the behavioral activating effects of amphetamine is blocked by the non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801//Psychopharmacology -1993 -Vol 110 - P 125-132
- Stocca G , Vicini S Increased contribution of NR2A subunit to synaptic NMDA receptors in developing rat cortical neurons//J Physiol -1998 -Vol 507 -P 13-24
- Stone T W Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids//Pharmacol Rev —1993 — Vol 45 - P 309-379
- Subramaniam S , Rho J M , Pemz L , Donevan S D , Fielding R P , Rogawski M A Felbamate block of the N-methyl-D-aspartate receptor //J Pharmacol Exp Ther -1995 -Vol 273 -P 878-886
- Sufka K J Conditioned place preference paradigm a novel approach for analgesic drug assessment against chronic pain // Pain - 1994 -Vol 58 - P 355-366
- Suh H W, Song D K, Kim Y H , Yoo J S, Tseng L F Differential antagonism by MK-801 against antinociception induced by opioid receptor agonists administered supraspinally in mice // Eur J Pharmacol - 1994 -Vol 263 -P 217-221
- Sukhotina I A , Dravolma O A, Medvedev I O, Beshpalov A Y Effects of calcium channel blockers on behaviors induced by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, dizocilpine, in rats // Pharmacol Biochem Behav - 1999 -Vol 63 - P 569-580
- Sukhotina I, Dravolma O , Beshpalov A Place conditioning study with NMDA receptor antagonist ephrodil in mice//Eur J Pharmacol -1998 -Vol 362 -P 103-110
- Sveinbjornsdottir S , Sander J W A S , Upton D The excitatory amino acid antagonist D-CPPene (SDZEEA-494) in patients with epilepsy//Epilepsy Res -1993 -Vol 16 - P 165-174

- Svendsen F , Tjolsen A , Hole K AMPA and NMDA receptor dependent spinal LTP after nociceptive tetanic stimulation//Neuroreport -1998 - Vol 9 -P 1185-1190
- Svendsen F , Tjolsen A , Rygh L J , Hole K Expression of long-term potentiation in single wide dynamic range neurons in the rat is sensitive to blockade of glutamate receptors // Neurosci Lett - 1999 -Vol 259 - P 25-28
- Svensson A , Pileblad E , Carlsson M A comparison between the non-competitive NMDA antagonist dizocilpine (MK-801) and the competitive NMDA antagonist D-CPPene with regard to dopamine turnover and locomotor-stimulatory properties in mice //J Neural Transm Gen Sect - 1991 -Vol 85 -P 117-129
- Swerdlow N R , Bakshi V , Geyer M A Seroquel restores sensorimotor gating in phencyclidine treated rats//J Pharmacol Exp Ther - 1996 -Vol 279 -P 1290-1299
- Szaby G , Tabakoff B Hotfman P L The NMDA receptor antagonist dizocilpine differentially affects environment-dependent and environment independent ethanol tolerance // Psychopharmacology -1994 -Vol 113 -P 511-517
- Taira T , Smirnov S , Voipio J , Kaila K Intrinsic proton modulation of excitatory synaptic transmission in rat hippocampal slices//Neuroreport —1993 —Vol 4 — P 93-96
- Takahashi M , Senda T Kaneto H Role of spinal kappa opioid receptors in the blockade of the development of antinociceptive tolerance to morphine // Eur J Pharmacol — 1991 — Vol 200 - P 293-297
- Tanganelh S , Antonelli T, Moran M , Bianchi C , Beam L Glutamate antagonists prevent morphine withdrawal in mice and guinea pigs//Neurosci Lett —1991 —Vol 122 — P 270-272
- Tamguchi K , Shmjo K , Mizutani M , Shimada K , Ishikawa T , Menmti F , Nagahisa A Antinociceptive activity of CP 101,606, an NMDA receptor NR2B subunit antagonist//Br J Pharmacol - 1997 -Vol 122 -P 809-812
- Tao P L , Lee C -R , Law P Y , Loh H H The interaction of the mu-opioid receptor and G protein is altered after chronic morphine treatment in rats // Naunyn Schmied Arch Pharmacol — 1993 - Vol 348 - P 504-508
- Tathsumak T , Takano K , Meiler M R , Fisher M A glycine site antagonist, ZD9379, reduces number of spreading depressions and infarct size in rats with permanent middle cerebral artery occlusion//Stroke -1998 -Vol 29 - P 190-195
- Taylor G T Influence of female's sexual cycle on aggressiveness in male rats //J Comp Physiol Psychol - 1976 - Vol 90 - P 740-746
- Taylor G T , Haller J , Rupich R , Weiss J Testicular hormones and intermale aggressive behaviour in the presence of a female rat//J Endocrinol -1984 -Vol 100 -P 315-321
- Taylor J R , Horger B A Enhanced responding for conditioned reward produced by mPFC accumbens amphetamine is potentiated after cocaine sensitization // Psychopharmacology — 1999 -Vol 142 - P 31-40
- Taylor J R , Robbins T W 6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus attenuate enhanced responding with reward related stimuli produced by mPFC accumbens d-amphetamine//Psychopharmacology —1986 —Vol 90 — P 390-397
- Taylor J R , Robbins T W Enhanced behaviours control by conditioned reinforcers following microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens // Psychopharmacology — 1984 -Vol 84 -P 405-412*
- Tempel A , Gardner E L , Zuker R S Neurochemical and functional correlates of naltrexone induced opiate receptor up-regulation//J Pharmacol Exp Ther -1985 -Vol 232 -P 439-444

- Temple M. D., Hamm R.J. Chronic, post-injury administration of D-cycloserine, an NMDA partial agonist, enhances cognitive performance following experimental brain injury // *Brain Res.* — 1996. - Vol. 741. - P. 246-251.
- Thedinga K. H., Benedict M. S., Fagg G. E. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex: A stoichiometric analysis of radioligand binding domains // *Neurosci. Lett.* — 1989. — Vol. 104. - P. 217-222.
- Thompson D. M., Mastropaolo J., Winsauer P. J., Moerschbaecher J. M. Repeated acquisition and delayed performance as a baseline to assess drug effects on retention in monkeys // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1986. - Vol. 25. - P. 201-207.
- Thompson T., Bloom W. Aggressive behavior and extinction-induced response rate increase // *Psychol. Sci.* - 1966. - Vol. 5. - P. 335-336.
- Thompson T., Schuster C. R. Morphine self-administration, food-reinforced, and avoidance behaviors in rhesus monkeys // *Psychopharmacologia.* — 1964. — Vol. 5. — P. 87-94.
- Thomson A. M. Glycine is a coagonist at the NMDA receptor/channel complex // *Progr. Neurobiol.* - 1990. - Vol. 35. - P. 53-74.
- Thorat S. N., Barjavel M. J., Matwyshyn G. A., Bhargava H. N. Comparative effects of JV<sup>6</sup>-monomethyl-L-arginine and MK-801 on the abstinence syndrome in morphine-dependent mice // *Brain Res.* - 1994. - Vol. 642. - P. 153-159.
- Thorat S. N., Bhargava H. N. Effects of NMDA receptor blockade and nitric oxide synthase inhibition on the acute and chronic actions of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice // *Brain Res.* — 1994. - Vol. 667. - P. 77-82.
- Thorpe S. J., Rolls E. T., Maddison S. The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey // *Exp. Brain Res.* - 1983. - Vol. 49. - P. 93-115.
- Tidey J. W., Miczek K. A. Heightened aggressive behavior during morphine withdrawal: effects of d-amphetamine // *Psychopharmacology.* - 1992a. - Vol. 107. - P. 297-302.
- Tidey J. W., Miczek K. A. Morphine withdrawal aggression: modification with D1 and D2 receptor agonists // *Psychopharmacology.* - 1992b. - Vol. 108. - P. 177-184.
- Tingley W. G., Ehlers M. D., Kameyama K., Doherty C, Ptak J. B., Riley C. T., Huganir R. L. Characterization of protein kinase A and protein kinase C phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit using phosphorylation site-specific antibodies // *J. Biol. Chem.* - 1997. - Vol. 272. - P. 5157-5166.
- Tiseo P.J., Cheng J., Pasternak G. W., Inturrisi C. E. Modulation of morphine tolerance by the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist LY274614: Assessment of opioid receptor changes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1994. - Vol. 268. - P. 195-201.
- Tiseo P.J., Inturrisi C. E. Attenuation and reversal of morphine tolerance by the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, LY274614 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — Vol. 264. - P. 1090-1096.
- Toates F. The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1998. - Vol. 22. - P. 59-83.
- Tohda M., Urushihara H., Nomura Y. Inhibitory effects of antidepressants on NMDA-induced currents in *Xenopus* oocytes injected with rat brain RNA // *Neurochem. Int.* — 1995. — Vol. 26. — P. 53-58.
- Tokuyama S., Wakabayashi H., Ho I. K. Direct evidence for a role of glutamate in the expression of the opioid withdrawal syndrome // *Eur. J. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 295. - P. 123-129.
- Tolle T. R., Castro-Lopes J. M., Coimbra A., Zieglgansberger W. c-Fos induction in the spinal cord following noxious stimulation: prevention by opiates but not by NMDA antagonists // *Pain.* — 1990. - Vol. 5 (Suppl.). - P. S229.

- Tolman E. C. Purposive behavior in animals and men. - New York: Century Co., 1932. — 445 p.
- Tolman E. C. The determiners of behavior at a choice point // *Psychol. Rev.* — 1938. — Vol. 45. — P. 1-41.
- Traynelis S. F., Hartley M., Heinemann S. F. Control of proton sensitivity of the NMDA receptor by RNA splicing and polyamines // *Science.* - 1995. - Vol. 268. - P. 873-876.
- Trevisan L., Fitzgerald L. W., Brose N., Gasic G. P., Heinemann S. F., Duman R. S., Nestler E. J. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus // *J. Neurochem.* - 1994. - Vol. 62. - P. 1635-1638.
- Trojnar W., Staszewska M. Unilateral damage to the ventral tegmental area facilitates feeding induced by stimulation of the contralateral ventral tegmental area // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 641. - P. 333-340.
- Trost R. C. Differential classical conditioning of abstinence syndrome in morphine-dependent rats // *Psychopharmacologia.* - 1973. - Vol. 30. - P. 153-161.
- Trujillo K. A., Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801 // *Science.* - 1991a. - Vol. 251. - P. 85-87.
- Trujillo K. A., Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive iV-methyl-D-aspartate receptor antagonists // *Brain Res.* - 1994. - Vol. 633. - P. 178-188.
- Trujillo K. A., Akil H. The NMDA receptor antagonist MK-801 increases morphine catalepsy and lethality // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1991b. - Vol. 38. - P. 673-675.
- Trujillo K. A., Bronstein D. M., Sanchez I. O., Akil H. Effects of chronic opiate and opioid antagonist treatment on striatal opioid peptides // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 698. — P. 69-78.
- Trullas R., Jackson B., Skolnick P. Anxiolytic properties of 1-aminocyclopropane-carboxylic acid, a ligand at strychnine insensitive glycine receptors // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1989. — Vol. 34. - P. 313-316.
- Trullas R., Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions // *Eur. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 185. — P. 1-10.
- Tsai G., Coyle J. T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism // *Annu. Rev. Med.* - 1998. - Vol. 49. - P. 173-184.
- Tsai G., Gastfriend D. R., Coyle J. T. The glutamatergic basis of human alcoholism // *Am. J. Psychiatry.* - 1995. - Vol. 152. - P. 332-340.
- Tschanz J. T., Griffith K. E., Haracz J. L., Rebec G. V. Cortical lesions attenuate the opposing effects of amphetamine and haloperidol on neostriatal neurons in freely moving rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 257. - P. 161-167.
- Tseng S. H. Suppression of autotomy by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (MK-801) in the rat // *Neurosci. Lett.* - 1998. - Vol. 240. - P. 17-20.
- Tsuda M., Shimizu N., Yajima Y., Suzuki T., Misawa M. Hypersusceptibility to DMCM-induced seizures during diazepam withdrawal in mice: evidence for upregulation of NMDA receptors // *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* - 1998a. - Vol. 357. - P. 309-315.
- Tsuda M., Suzuki T., Misawa M. Age-related decrease in the antiseizure effect of ifenprodil against pentylenetetrazole in mice // *Dev. Brain Res.* — 1997a. - Vol. 104. — P. 201-204.
- Tsuda M., Suzuki T., Misawa M. NMDA receptor antagonists potently suppress the spontaneous withdrawal signs induced by discontinuation of long-term diazepam treatment in Fischer 344 rats // *Brain Res.* - 1998b. - Vol. 790. - P. 82-90.
- Tsuda M., Suzuki T., Misawa M. Recovery of decreased seizure threshold for pentylenetetrazole during diazepam withdrawal by NMDA receptor antagonists // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997b. — Vol. 324. - P. 63-66.

- Turski L., Bressler K., Rettig K. J., Loschmann P. A., Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP<sup>+</sup> neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists // *Nature*. — 1991. — Vol. 349. — P. 414-417.
- Turski L., Cavalheiro E. A., Turski W. A., Meldrum B. S. Role of a striatonigral pathway in regulation of the threshold for limbic seizures in rat // *Advances in Epileptology*, Vol. 16 / Ed. P. Wolf, M. Dam, D. Janz, F. F. Dreifuss. — New York: Raven Press, 1987. — P. 115-118.
- Tye N. C., Iversen S. D. Some behavioural signs of morphine withdrawal blocked by conditional stimuli // *Nature*. — 1975. — Vol. 255. — P. 416-418.
- Tzschentke T. M., Schmidt W. J. Interactions of MK-801 and GYKI 52466 with morphine and amphetamine in place preference conditioning and behavioural sensitization // *Behav. Brain Res.* — 1997. — Vol. 84. — P. 99-107.
- 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. — P. 37-40.
- Uitti R. J., Rajput A. H., Ahlskog J. E., Offord K. P., Schroeder D. R., Ho M. M., Prasad M., Rajput A., Basran P. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease // *Neurology*. — 1996. — Vol. 46. — P. 1551-1556.
- Ulrichsen J., Bech B., Ebert B., Diemer N. H., Allerup P., Hemmingsen R. Glutamate and benzodiazepine receptor autoradiography in rat brain after repetition of alcohol dependence // *Psychopharmacology*. — 1996. — Vol. 126. — P. 31-41.
- Urea G., Nahin R. L., Liebeskind J. C. Glutamate-induced analgesia: blockade and potentiation by naloxone // *Brain Res.* — 1980. — Vol. 192. — P. 523-530.
- Urea G., Raigorodsky G. Behavioral classification of excitatory amino acid receptors in mouse spinal cord // *Eur. J. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 153. — P. 211-220.
- Urwiler S., Campbell E., Fricker G., Jenner P., Lemaire M., McAllister K. H., Neijt H. C., Park C. K., Perkins M., Rudin M., Sauter A., Smith L., Wiederhold K. H., Muller W. Biphenyl-derivatives of 2-amino-7-phosphono-heptanoic acid, a novel class of potent competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists-II. Pharmacological characterization *in vivo* // *Neuropharmacology*. — 1996. — Vol. 35. — P. 655-669.
- Vaccarino A. L., Marek P., Kest B., Weber E., Keana J. F. W., Liebeskind J. C. NMDA receptor antagonists, MK-801 and ACEA-1011, prevent the development of tonic pain following subcutaneous formalin // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 615. — P. 331-334.
- Vaccarino A. L., Marek P., Sternberg W., Liebeskind J. C. NMDA receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia in the formalin test // *Pain*. — 1992. — Vol. 50. — P. 119-123.
- Van Bockstaele E., Colago E. Selective distribution of the NMDA-R1 glutamate receptor in astrocytes and presynaptic terminals in the locus coeruleus of the rat brain: an immunoelectron microscopic study // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 369. — P. 483-496.
- Van Praag H., Frenk H. The role of glutamate in opiate descending inhibition of nociceptive spinal reflexes // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 524. — P. 101-105.
- Van Ree J. M., Gerrits M. A. F. M., Vanderschuren L. J. M. J. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology, and medicine // *Pharmacol. Rev.* — 1999. — Vol. 51. — P. 341-396.
- Van Vliet B. J., Dotman C. H., Wardeh G., Mulder A. H., Schoffelmeer A. N. Differential effects of chronic agonist administration on mu-opioid receptor- and muscarinic receptor-regulated adenylyl cyclase in rat striatal neurons // *Life Sci.* — 1992. — Vol. 51. — P. PL89-94.
- Van Wolfssinkel L., Seifert W. F., van Ree J. M. Long-term changes in self-stimulation threshold by repeated morphine and naloxone treatment // *Life Sci.* — 1985. — Vol. 37. — P. 169-176.

- Vaupel D. B., Kimes A. S., London E. D. Further *in vivo* studies on attenuating morphine withdrawal: Isoform-selective nitric oxide synthase inhibitors differ in efficacy // Eur. J. Pharmacol. — 1997. - Vol. 324. - P. 11-20.
- Verma A., Kulkarni S. K. Role of D-1/D-2 dopamine and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in morphine tolerance and dependence in mice // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1995. — Vol. 5. - P. 81-87.
- Virgo L., de Bellerocche J. Induction of the immediate early gene c-jun in human spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis with concomitant loss of NMDA receptor NR-1 and glycine transporter mRNA // Brain Res. - 1995. - Vol. 676. - P. 196-204.
- Voltz C., Fage D., Carter C. Synergism between the NMDA receptor antagonistic effects of eliprodil and the glycine antagonist, 7-chlorokynurenate, *in vivo* // Eur. J. Pharmacol. — 1994. - Vol. 255. - P. 197-202.
- Von Euler M., Li-Li M., Whittemore S., Seiger A., Sundstrom E. No protective effect of the NMDA antagonist memantine in experimental spinal cord injuries // J. Neurotrauma. — 1997. — Vol. 14. - P. 53-61.
- Voronin L. L. Principles of long-term potentiation in mammalian brain // Fundamentals of memory formation: Neuronal plasticity and brain function. Progress in Zoology, Vol. 37 / Ed. H. Rahmann. - Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag, 1989. - P. 175-188.
- Walker E. A., Richardson T. M., Young A. M. Tolerance and cross-tolerance to morphine-like stimulus effects of mu opioids in rats // Psychopharmacology. — 1997. — Vol. 133. — P. 17-28.
- Walter S., Kuschinsky K. Conditioning of morphine-induced locomotor activity and stereotyped behaviour in rats // J. Neural Transm. Gen. Sect. - 1989. - Vol. 78. - P. 231-247.
- Wan F. J., Geyer M. A., Swerdlow N. R. Accumbens D<sub>2</sub> modulation of sensorimotor gating in rats: assessing anatomical localization // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1994. — Vol. 49. — P. 115-123.
- Wan F. J., Geyer M. A., Swerdlow N. R. Presynaptic dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens regulate sensorimotor gating // Psychopharmacology. — 1995. — Vol. 120. — P. 433-441.
- Wang C. T., Huang R. L., Tai M. Y., Tsai Y. F., Peng M. T. Dopamine release in the nucleus accumbens during sexual behavior in prenatally stressed adult male rats // Neurosci. Lett. — 1995a. - Vol. 200. - P. 29-32.
- Wang C, Showalter V. M., Hillman G. R., Johnson K. M. Chronic phencyclidine increases NMDA receptor NR1 subunit mRNA in rat forebrain // J. Neurosci. Res. - 1999a. - Vol. 55. - P. 762-769.
- Wang H., Zhang R. X., Wang R., Qiao J. T. Decreased expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in rat dorsal root ganglion following complete Freund's adjuvant-induced inflammation: an immunocytochemical study for NMDA NR1 subunit // Neurosci. Lett. — 1999a. - Vol. 265. - P. 195-198.
- Wang L., Milne B., Jhamandas K. Involvement of excitatory amino acid pathways in the expression of precipitated opioid withdrawal in the rostral ventrolateral medulla: an *in vivo* voltammetric study // Brain Res. - 1995b. - Vol. 697. - P. 130-142.
- Wang Z., Bilsky E. J., Porreca F., Sadee W. Constitutive mu opioid receptor activation as a regulatory mechanism underlying narcotic tolerance and dependence // Life Sci. — 1994. — Vol. 54. - P. 339-350.
- Watanabe T., Morimoto K., Nakamura M., Suwaki H. Modification of behavioral responses induced by electrical stimulation of the ventral tegmental area in rats // Behav. Brain Res. — 1998. - Vol. 93. - P. 119-129.

- Waters N., Lundgren C, Hansson L. O., Carlsson M. L. Concurrent locomotor stimulation and decrease in dopamine release in rats and mice after treatment with the competitive NMDA receptor antagonists D-CPPene and CGS 19755 // *J. Neural Transm.* - 1996. - Vol. 103. - P. 117-129.
- Watkins J. C. Structure/activity relations of competitive NMDA receptor antagonists // *Excitatory amino acid receptors* / Ed. B. S. Meldrum. - Oxford: Blackwell, 1991. - P. 84-100.
- Watkins J. C, Evans R. H. Excitatory amino acid transmitters // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 1981. - Vol. 21. - P. 165-204.
- Watkins L. R., Cobelli D. A., Newsome H. H., Mayer D. J. Footshock induced analgesia is dependent neither on pituitary nor sympathetic activation // *Brain Res.* — 1982. — Vol. 245. — P. 81-96.
- Weaver C. E., Jr., Marek P., Park-Chung M., Tarn S. W., Farb D. H. Neuroprotective activity of a new class of steroidal inhibitors of the N-methyl-D-aspartate receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1997. - Vol. 94. - P. 10450-10454.
- Wedzony K., Golembiowska K., Zazula M. Differential effects of CGP 37849 and MK-801, competitive and noncompetitive NMDA antagonists, with respect to the modulation of sensorimotor gating and dopamine outflow in the prefrontal cortex of rats // *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 350. - P. 555-562.
- Wedzony K., Klimek V., Golembiowska K. MK-801 elevates the extracellular concentration of dopamine in the rat prefrontal cortex and increases the density of striatal dopamine D<sub>2</sub> receptors // *Brain Res.* - 1993. - Vol. 622. - P. 325-329.
- Wedzony K., Klimek V., Nowak G. Rapid down-regulation of beta-adrenergic receptors evoked by combined forced swimming test and CGP 37849—a competitive antagonist of NMDA receptors // *Pol. J. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 47. - P. 537-540.
- Wegert S., Ossipov M. H., Nichols M. L., Bian D., Vanderah T. W., Malan T. P., Jr., Porreca F. Differential activities of intrathecal MK-801 or morphine to alter responses to thermal and mechanical stimuli in normal or nerve-injured rats // *Pain.* — 1997. — Vol. 71. — P. 57-64.
- Wei E., Loh H. H., Way E. L. Quantitative aspects of precipitated abstinence in morphine-dependent rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1973. - Vol. 184. - P. 398-403.
- Weiskrantz L., Mondadori C. MK-801 can facilitate passive avoidance memory when retention is not present in control animals, and can fail to facilitate when it is present // *Psychopharmacology.* - 1991. - Vol. 105. - P. 145-150.
- Weiss H. R., Sinha A. K., Lu X. Effect of up-regulation of NMDA receptors on cerebral O<sub>2</sub> consumption and blood flow in rat // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 730. - P. 193-198.
- Weldon D. A., Fedorcik G. G., LoRusso C. M. Olfactory conditioning impairment following post-training NMDA receptor blockade in neonatal rats // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 1997. — Vol. 67. - P. 34-42.
- Wen H. L., Ho W. K. K., Wen P. Y. C Comparison of the effectiveness of different opioid peptides in suppressing heroin withdrawal // *Eur. J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 100. — P. 155-162.
- Wenger G. R. Effects of phencyclidine and ketamine in pigeons on behavior suppressed by brief electrical shocks // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1980. - Vol. 12. - P. 865-870.
- Wenk G. L., Danysz W., Roice D. D. The effects of mitochondrial failure upon cholinergic toxicity in the nucleus basalis // *Neuroreport.* — 1996. — Vol. 7. — P. 1453-1456.
- Wessinger W. D. Tolerance to and dependence on MK-801 (dizocilpine) in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1994. - Vol. 49. - P. 1049-1056.
- West C. H. K., Clancy A. N., Michael R. P. Enhanced responses of nucleus accumbens neurons in male rats to novel odors associated with sexually receptive females // *Brain Res.* — 1992. — Vol. 585. - P. 49-55.

- White I. M., Flory G. S., Hooper K. C. Phencyclidine-induced increases in striatal neuron firing in behaving rats: Reversal by haloperidol and clozapine // *J. Neural Transm.* — 1995. — Vol. 102. — P. 99-112.
- White N. M. Reward or reinforcement: what's the difference? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1989. — Vol. 13. — P. 181-186.
- White-Gbadebo D., Holtzman S. Naloxone pretreatment blocks acute morphine-induced sensitization to naltrexone // *Psychopharmacology.* - 1994. - Vol. 114. - P. 225-228.
- Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies. What advantages do they offer for the control of pain syndromes? // *Drugs.* — 1998. — Vol. 55. — P. 1-4.
- Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiological basis of morphine addiction // *Am. J. Psych.* - 1948. - Vol. 105. - P. 329-338.
- Wikler A., Pescor F. T. Classical conditioning of a morphine abstinence phenomenon, reinforcement of opioid-drinking behavior and "relapse" in morphine addicted rats // *Psychopharmacologia.* - 1967. - Vol. 10. - P. 255-284.
- Wiklund L., Behzadi G., Kalen P., Headley P. M., Nicolopoulos L. S., Parsons C G., West D. C. Autoradiographic and electrophysiological evidence for excitatory amino acid transmission in the periaqueductal gray projection to nucleus raphe magnus in the rat // *Neurosci. Lett.* — 1988. - Vol. 93. - P. 158-163.
- Wilcoxon H. C. Historical introduction to the problem of reinforcement // *Reinforcement and behavior.* — New York: Academic Press, 1969. — P. 1-46.
- Wiley J. L. Behavioral pharmacology of N-methyl-D-aspartate antagonists: implications for the study and pharmacotherapy of anxiety and schizophrenia // *Exp. Clin. Psychopharmacol.* — 1997. - Vol. 5. - P. 365-374.
- Wiley J. L., Balster R. L. Effects of competitive and non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in squirrel monkeys trained to discriminate D-CPPene (SDZ EAA 494) from vehicle // *Psychopharmacology.* - 1994. — Vol. 116. — P. 266-272.
- Wiley J. L., Balster R. L. NMDA antagonists: a novel class of anxiolytics? // *Anxiety: Neurobiology, Clinic and Therapeutic Perspectives* / Eds. M. Hamon, H. Ollat, M.-H. Thiebot Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd., Vol. 232, 1993. - P. 177-184.
- Wiley J. L., Compton A. D., Holcomb J. D., McCallum S. E., Varvel S. A., Porter J. H., Balster R. L. Effects of modulation of NMDA neurotransmission on response rate and duration in a conflict procedure in rats // *Neuropharmacology.* — 1998. — Vol. 37. — P. 1527-1534.
- Wiley J. L., Compton A. D., Porter J. H., Balster R. L. Antipunishment effects of NPC 12226 during acute and repeated dosing in rats // *Life Sci.* - 1992. — Vol. 50. — P. 1519-1528.
- Wiley J. L., Cristello A. F., Balster R. L. Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 294. — P. 101-107.
- Willetts J., Balster R. L. Effects of competitive and noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in rats trained to discriminate NMDA from saline // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 19896. - Vol. 251. - P. 627-633.
- Willetts J., Balster R. L. Pentobarbital-like discriminative stimulus effects of N-methyl-D-aspartate antagonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1989a. - Vol. 249. - P. 438-443.
- Willetts J., Balster R. L., Leander J. D. The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists // *Trends Pharmacol. Sci.* - 1990. - Vol. 11. - P. 423-428.
- Willetts J., Bobelis D. J., Balster R. L. Drug discrimination based on the competitive N-methyl-D-aspartate antagonist, NPC 12626 // *Psychopharmacology.* - 1989. - Vol. 99. - P. 458-462.

- Willetts J., Clissold D. B., Hartman T. L., Brandsgaard R. R., Hamilton G. S., Ferkany J. W. Behavioral pharmacology of NPC 17742, a competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1993. - Vol. 265. - P. 1055-1062.
- Willetts J., Tokarz M. E., Balster R. L. Pentobarbital-like effects of N-methyl-D-aspartate antagonists in mice // *Life Sci.* - 1991. - Vol. 48. - P. 1795-1798.
- Williams K. Ifenprodil discriminates subtypes of the NMDA receptor: selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors // *Mol. Pharmacol.* - 1993. - Vol. 44. - P. 851-859.
- Williams K. Modulation and block of ion channels: a new biology of polyamines // *Cell. Signal.* - 1997. - Vol. 9. - P. 1-13.
- Williams K., Chao J., Kashiwagi K., Masuko T., Igarashi K. Activation of N-methyl-D-aspartate by glycine: Role of an aspartate residue in the m3-m4 loop of the NR1 subunit // *Mol. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 50. - P. 701-708.
- Williams K., Dichter M. A., Molinoff P. B. Up-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors on cultured cortical neurons after exposure to antagonists // *Mol. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 42. - P. 147-151.
- Willis W. D. Central plastic responses to pain // *Proc. 7th World Congress on Pain.* - Seattle: IASP Publications, 1993. - P. 366.
- Willis W. D., Coggeshall R.E. Sensory mechanisms of the spinal cord. - New York, London: Plenum Press, 1991. - 575 p.
- Willmore C. B., Bernalov A. Y., Beardsley P. M. Fixed consecutive number performance is differently affected by NMDA ligands when stimulus control is manipulated // *Abstr. Soc. Neurosci.* - 1998. - Vol. 24. - P. 2135.
- Willmore C. B., Bernalov A. Y., Harris L. S., Beardsley P. M. The differential effects of NMDA-active ligands on a behavioral operant task // *Abstr. Soc. Neurosci.* - 1997. - Vol. 23. - P. 5636.
- Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation // *Psychopharmacology.* - 1997. - Vol. 134. - P. 319-329.
- Wilson C, Nomikos G. G., Collu M., Fibiger H. C. Dopaminergic correlates of motivated behavior: importance of drive // *J. Neurosci.* - 1995. - Vol. 15. - P. 5169-5178.
- Winslow J. T., Insel T. R., Trullas R., Skolnick P. Rat pup isolation calls are reduced by functional antagonists of the NMDA receptor complex // *Eur. J. Pharmacol.* - 1990. - Vol. 190. - P. 11-21.
- Wise R. A. Addictive drugs and brain stimulation reward // *Annu. Rev. Neurosci.* - 1996. - Vol. 19. - P. 319-340.
- Wise R. A. Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis // *Behav. Brain Sci.* - 1982. - Vol. 5. - P. 39-87.
- Wise R. A. The anhedonia hypothesis: Mark III // *Behav. Brain Sci.* - 1985. - Vol. 8. - P. 178-186.
- Wise R. A., Bozarth M. A. A psychomotor stimulant theory of addiction // *Psychol. Rev.* - 1987. - Vol. 94. - P. 469-492.
- Wise R. A., Murray A., Bozarth M. A. Bromocriptine self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats // *Psychopharmacology.* - 1990. - Vol. 100. - P. 355-360.
- Wise R. A., Rompre P. P. Brain dopamine and reward // *Annu. Rev. Psychol.* - 1989. - Vol. 40. - P. 191-225.

- Wise R A, Yokel R A, Hansson P A, Gerber G J Concurrent intracranial self-stimulation and amphetamine self administration in rats // *Pharmacol Biochem Behav* — 1977 — Vol 7 — P 459-461
- Witkin J M, Acri J B Effects of ifenprodil on stimulatory, discriminative stimulus, and convulsive effects of cocaine // *Behav Pharmacol* -1995 - Vol 6 - P 245-253
- Witkin J M, Steele T D, Sharpe L G Effects of strychnine insensitive glycine receptor hgdands in rats discriminating dizocilpine or phencyclidine from salme // *J Pharmacol Exp Ther* — 1997 - Vol 280 - P 46-52
- Witkin J M, Tortella F C Modulators of N-methyl-D aspartate protect against diazepam- or phenobarbital resistant cocaine convulsions // *Life Sci* —1991 —Vol 48 — P PL51-PL56
- Wlaz P, Ebert U, Potschka H, Loscher W Electrical but not chemical kindling increases sensitivity to some phencyclidine like behavioral effects induced by the competitive NMDA receptor antagonist D CPPene in rats // *Eur J Phaimacol* -1998 -Vol 353 -P 177-189
- Wolf M E The role of excitatory ammo acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants // *Progr Neurobiol* -1998 -Vol 54 - P 679-720
- Wolf M E, Dahlm S L, Hu X-T, Xue C-J, White K Effects of lesions of prefrontal cortex, amygdala, or foinx on behavioral sensitization to amphetamine comparison with N-methyl D-aspartate antagonists // *Neuroscience* -1995 -Vol 69 - P 417-439
- Wolf M E, Jeziorski M Coadmnistration of MK-801 with amphetamine, cocaine or morphine prevents rather than transiently masks the development of behavioral sensitization // *Brain Res* - 1993 -Vol 613 -P 291-294
- Wolf M E, Kham>a M R Repeated administration of MK-801 produces sensitization to its own locomotor stimulant effects but blocks sensitization to amphetamine // *Brain Res* — 1991 — Vol 562 -P 164-168
- Wolf M E, White F J, Hu X T MK-801 prevents alterations in the mesoaccumbens dopaimne system associated with behavioral sensitization to amphetamine // *J Neurosci* —1994 —Vol 14 -P 1735-1745
- Woltgramm J Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions // *Psychopharmacology* -1990 -Vol 101 -P 233-239
- Woltgramm J Heyne A From controlled drug intake to loss of control the irreversible development of drug addiction in the rat // *Behav Brain Res* -1995 -Vol 70 - P 77-94
- Wolman B B Dictionary of behavioral science — San Diego, CA Academic Press, 1989 — 370 p
- Woltenk G, Phillips G, Cador M, Donselaar-Woltermk I, Robbins T W, Eventt B J Relative roles of ventral stnatal D1 and D2 dopamine receptors in responding with conditioned reinforcement // *Psychopharmacology* -1993 -Vol 110 -P 355-364
- Wong C S, Cherng C H, Luk H N, Ho S T, Tung C S Effects of NMDA receptor antagonists on inhibition of moiphinetoleiance in rats binding at mu opioid receptors // *Eur J Phairacol* — 1996 - Vol 297 - P 27-33
- Wong C S, Cherng C H, Tung C S Intrathecal administration of excitatory ammo acid receptor antagonists or nitnc oxide synthase inhibitor leduced autotomy behavior in rats // *Anesth Analg* - 1998 - Vol 87 - P 605-608
- Wong L H, Kemp J A, Pnestly T, Knight A R, Woodruff G N, Iversen L L The anticonvulsant MK 801 is a potent N methyl D aspartate antagonist // *Proc Natl Acad Sci USA* — 1986 — Vol 83 - P 7104-7108
- Woods J H, France C P, Hartman J Similarity of the discriminative stimulus effects of N methyl D aspartate and b caibohne ethyl ester in pigeons // *Frontiers in Excitatory Ammo Acid Re*

- search/Eds E A Cavalheiro, J Lehmann, L Turski New York, NY Alan R Liss, Inc , 1988 — P 317-323
- Woods J H , Koek W , France C P , Moerschbaecher J M Behavioral effects of NMDA antagonists // Excitatory Amino Acid Antagonists / Ed B S Meldrum — Oxford Blackwell Scientific Publications Ltd , 1991 - P 237-264
- Woodward R M Huettner J E , Tran M , Guastella J Keana J F , Weber E Pharmacology of 5-chloro 7-fluoromethyl-1,4 dihydro-2,3-quinoxalinedione a novel systemically active non-tropic glutamate receptor antagonist // J Pharmacol Exp Ther — 1995 — Vol 275 — P 1209-1218
- Woolf C J , Thompson S W N The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation implications for the treatment of post injury pain hypersensitivity // Pain - 1991 - Vol 44 - P 293-299
- Wu C NMDA receptor antagonist CPP inhibits ethanol-evoked ascorbate release in the brain of freely moving rats // Neurosci Lett - 1993 - Vol 157 - P 111-114
- Wu F S Gibbs T T Farb D H Pregnenolone sulfate a positive allosteric modulator at the N-methyl D aspartate receptor // Mol Pharmacol - 1991 - Vol 40 - P 333-336
- Wu J , Anwyl R , Rowan M }  $\beta$ -Amyloid selectively augments NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus // Neuroreport — 1995 — Vol 6 — P 2409-2413
- Xu X , Domino E F Asymmetric cross-sensitization to the locomotor stimulant effects of phencyclidine and MK 801 // Neurochem Int - 1994 - Vol 25 - P 155-159
- Yaksh T L Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists // Pain - 1989 - Vol 37 - P 111-123
- Yaksh T L , Harty G J , Onofre B M High dose of spinal morphine produce a nonopioid receptor-mediated hyperesthesia clinical and theoretic implications // Anesthesiology — 1986 — Vol 64 - P 590-597
- Yaksh T L Hua X Y , Kalcheva I , Nozaki-Taguchi N , Marsala M The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input // Proc Natl Acad Sci USA - 1999 - Vol 96 - P 7680-7686
- Yamada K , Goto S , Yoshikawa M , Okamura A , Ushio Y Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor in the delayed transneuronal regression of substantia nigra neurons in rats // Brain Res - 1996 - Vol 743 - P 233-239
- Yamakura T , Shimoji K Subunit and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel // Progr Neurobiol - 1999 - Vol 59 - P 279-298
- Yamamoto H , Murakami H , Honguchi K , Egawa B Studies on cerebrospinal fluid kynurenic acid concentrations in epileptic children // Brain Dev - 1995 - Vol 17 — P 327-329
- Yamamoto T , Shimoyama N , Asano H , Mizuguchi T Time dependent effect of morphine and time independent effect of MK 801, an NMDA antagonist, on the thermal hyperesthesia induced by unilateral constriction injury to the sciatic nerve in the rat // Anesthesiology — 1994 - Vol 80 - P 1311-1319
- Yamamoto T , Shimoyama N , Mizuguchi T The effects of morphine, MK-801 an NMDA antagonist and CP 96 345 an NK1 antagonist, on the hyperesthesia evoked by carrageenan injection in the rat paw // Anesthesiology - 1993 - Vol 78 - P 124-133
- Yamamoto T , Yaksh T L Comparison of the antnociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK801 an NMDA antagonist on the formalin test in the rat // Anesthesiology - 1992a - Vol 77 - P 757-763

- Yamamoto T., Yaksh T. L. Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve. Excitatory amino acid antagonists // *Pain*. — 19926. — Vol. 49. — P. 121-128.
- Yamamoto T., Yaksh T. L. Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperesthesia observed in a rat model of sciatic mononeuropathy // *Neurosci. Lett.* - 1992B. - Vol. 135. - P. 67-70.
- Yan Q. S., Reith M. E., Yan S. G., Jobe P. C. Effect of systemic ethanol on basal and stimulated glutamate releases in the nucleus accumbens of freely moving Sprague-Dawley rats: a microdialysis study // *Neurosci. Lett.* - 1998. - Vol. 258. - P. 29-32.
- Yang C.-Y., Wong C.-S., Chang J.-Y. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain // *Can. J. Anaesth.* - 1996. - Vol. 43. - P. 379-383.
- Yoburn B. C., Billings B., Duttaroy A. Opioid receptor regulation in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1993. - Vol. 265. - P. 314-320.
- Yoburn B. C., Luke M. D., Pasternak G. W., Inturrisi C. E. Upregulation of opioid receptor subtypes correlates with potency changes of morphine and DADLE // *Life Sci.* — 1988. — Vol. 43. - P. 1319-1324.
- Yokel R. A., Wise R. A. Attenuation of amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats // *Psychopharmacology.* - 1976. - Vol. 48. - P. 311-318.
- Yokel R. A., Wise R. A. Increased lever pressing for amphetamine after pimozone in rats: implications for dopamine theory of reward // *Science.* — 1975. — Vol. 187. — P. 547-549.
- Yoshimura H., Kimura N. Ethopharmacology of copulatory disorder induced by chronic social conflict in male mice // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1991. - Vol. 15. - P. 497-500.
- Yoshimura M., Jessel T. M. Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord // *J. Physiol.* — 1990. — Vol. 430. — P. 315-335.
- Young A. M. Effects of acute morphine pretreatment on the rate-decreasing and antagonist activity of naloxone // *Psychopharmacology.* - 1986. - Vol. 88. - P. 201-208.
- Young A. M. J., Ahier R. G., Upton R. L., Joseph M. H., Gray J. A. Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat during associative learning of neutral stimuli // *Neuroscience.* - 1998. - Vol. 83. - P. 1175-1183.
- Young A. M., Kapitsopoulos G., Makhay M. M. Tolerance to morphine-like stimulus effects of Mu opioid agonists // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1991. - Vol. 257. - P. 795-805.
- Young A. M., Thompson T. Naloxone effects of schedule-controlled responding in morphine-pelleted rats // *Psychopharmacology.* - 1979. - Vol. 62. - P. 307-314.
- Young A. M., Walton M. A., Carter T. L. Selective tolerance to discriminative stimulus effects of morphine or d-amphetamine // *Behav. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 3. - P. 201-209.
- Young G. A., Steinfelds G. F., Khazan N. Spontaneous vs. naloxone-induced abstinence in dependent rats self-administering L-alpha acetylmethadol (LAAM) or morphine // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1979. - Vol. 10. - P. 585-589.
- Young T. L., Hua X.-Y., Kalcheva I., Nozaki-Taguchi N., Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1999. - Vol. 96. - P. 7680-7686.
- Yukhananov R. Y., Larson A. A. Morphine modulates excitatory amino acid-induced activity in the mouse spinal cord: Short-term effects on TV-methyl-D-aspartate (NMDA) and long-term effects on kainic acid // *Brain Res.* - 19946. - Vol. 646. - P. 194-200.
- Yukhananov R., Larson A. A. Involvement of NMDA receptors in naloxone-induced contractions of the isolated guinea pig ileum after preincubation with morphine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1994a. - Vol. 271. - P. 1365-1370.

- Zajaczkowski W., Frankiewicz T., Parsons C. G., Danysz W. Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA-induced impairment of passive avoidance learning and LTP // *Neuropharmacology*. - 1997. - Vol. 36. - P. 961-971.
- Zajaczkowski W., Moryl E., Papp M. Discriminative stimulus effects of the NMDA receptor antagonists MK-801 and CGP 37849 in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 55. - P. 163-168.
- Zapata A., Capdevila J. L., Tarrason G., Adan J., Martinez J. M., Piulats J., Trullas R. Effects of NMDA-RI antisense oligodeoxynucleotide administration: behavioral and radioligand binding studies // *Brain Research*. - 1997. - Vol. 745. - P. 114-120.
- Zhang L., Rzigalinski B. A., Ellis E. F., Satin L. S. Reduction of voltage-dependent  $Mg^{2+}$  blockade of NMDA current in mechanically injured neurons // *Science*. — 1996. — Vol. 274. — P. 1921-1923.
- Zhang T., Feng Y. Z., Rockhold R. W., Ho I. K. Naloxone-precipitated morphine withdrawal increases pontine glutamate levels in the rat // *Life Sci*. — 1994. — Vol. 55. — P. 25-32.
- 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. - P. 699-706.
- Zheng F., Gingrich M. B., Traynelis S. F., Conn P. J. Tyrosine kinase potentiates NMDA receptor currents by reducing tonic zinc inhibition // *Nat. Neurosci.* — 1998. — Vol. 1. — P. 185-191.
- Zhu H., Ho I. K. NMDA-RI antisense oligonucleotide attenuates withdrawal signs from morphine // *Eur. J. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 352. - P. 151-156.
- Zhu H., Jang C.-G., Ma T., Oh S., Rockhold R., Hoi. K. Region specific expression of NMDA receptor NRI subunit mRNA in hypothalamus and pons following chronic morphine treatment // *Eur. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 365. - P. 47-54.
- Zieglansberger W., Satoh M. The mechanism of inhibition by morphine on spinal neurons of the cat // *Exp. Brain Res.* - 1975. - Vol. 23. - P. 444.

## Summary

**Bespalov A. Y., Zvartau E. E. Neuropsychopharmacology of NMDA-receptor antagonists.—** St. Petersburg, Nevsky Dialect, 2000, 297 p., illustrated.

The monograph explores the newly emerging perspectives on medical use of antagonists acting at NMDA-subtypes of glutamate receptors. Comparative analysis of site-selective NMDA receptor antagonists is substantiated by the specific information on organization and functional characteristics of NMDA receptor complex. Several theoretical frameworks ("intra-drug" conditioning, general adaptive NMDA receptor activation, associationistic "stimulus-response" theory) are suggested to support and further develop the empirically derived principles of drug design based on NMDA receptor blockade.

The book is intended for biomedical and clinical researchers whose primary interests are theoretical and applied neuropsychopharmacology and drug addiction, as well as for undergraduate and graduate students interested in the glutamatergic mechanisms of physiological and pathological processes in the CNS.

Научное издание

**Антон Юрьевич Беспалов**  
**Эдвин Эдуардович Звартау**

**НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ АНТАГОНИСТОВ  
NMDA-РЕЦЕПТОРОВ**

Главный редактор *Н. И. Новиков*  
Редактор *Е. С. Лебедева*

Издательство "Невский Диалект"  
Санкт-Петербург, 195220, Гражданский пр., 14  
Лицензия на издательскую деятельность  
серия ЛР, № 065012 от 18. 02. 97

Подписано в печать 29.02.2000 Формат 70x100 %>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Гарнитура *PetersburgC*.  
Усл. печ. л. 24,1. Тираж 500 экз. Заказ №3114.

Отпечатано с оригинал-макета  
в Академической типографии "Наука" РАН  
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 16.