

НАРКОЛОГИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ: РОЛЬ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МОЗГА

Кибитов А.О.¹, Кузнецова М.Н.²

druggen@mail.ru

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Национальный научный центр наркологии Россия, г. Москва
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Россия, г. Москва

Статья поступила 2.04.2019

Цель обзора: анализ современных данных о молекулярных механизмах эффектов алкоголя на глутаматные рецепторы, включая изменения регуляторных систем, в том числе экспрессии генов.

Глутаматные рецепторы, как часть нейромедиаторной системы глутамата, являются важным элементом патогенеза алкогольной зависимости. Алкоголь, не являясь их лигандом, активно и разнообразно регулирует и модулирует их функционирование, являясь условным «антагонистом» или «агонистом» при разных режимах введения, дозах и паттерне воздействия. В процессе длительного употребления алкоголя и на этапе злоупотребления возникают многосторонние комплексные изменения регуляторных систем, связанных с рецепторами глутамата, включая метаболические системы нейрона, пути передачи сигнала и долговременную регуляцию на уровне экспрессии генов и посттрансляционных процессов. Ионотропные рецепторы глутамата (NMDA, AMPA, каинатные) в наибольшей степени связаны с механизмами нейротоксичности и нейропластичности в результате длительного воздействия алкоголя, и их функционирование и генетические особенности могут быть важными в механизмах формирования клинических проявлений алкогольной зависимости: синдрома отмены и срывов, приводящих к рецидиву заболевания. Метаботропные рецепторы и их генетические особенности активно вовлечены в механизмы этиологии алкогольной зависимости на уровне модуляции системы награды. Не исключено, что генетические варианты метаботропных рецепторов вносят важный вклад в формирование генетического риска развития алкогольной зависимости.

Об авторах:

Кибитов Александр Олегович – д-р мед. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского».

Кузнецова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Гены глутаматных рецепторов важны для формирования адекватных панелей для целей фармакогенетических исследований с оценкой эффектов препаратов на важнейшие цели терапии алкогольной зависимости: стабилизацию ремиссии и предотвращение рецидивов заболевания.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, глутамат, NMDA, AMPA, каинатные рецепторы, метаботропные глутаматные рецепторы, алкоголь, экспрессия генов.*

ВВЕДЕНИЕ

В результате интенсивного изучения биологических механизмов формирования болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) установлено, что важнейшим звеном их этиологии и патогенеза являются нарушения обмена нейромедиатора дофамина (ДА) в мезокортиколимбической системе головного мозга [1; 87]. Мезокортиколимбическая ДА система является основой системы «подкрепления» или «награды» (reward system). Система награды – сложная межсистемная и межфункциональная структура, ее функционирование изменяется по мере развития организма и существенно зависит от пола, модулируется в процессе социальных отношений и находится под значительным генетическим контролем [8].

Дополнительную роль в функционировании системы награды играют также нейромедиаторы серотонин и норадреналин, важную модулирующую роль в тесной связи с ДА системой играют эндогенные опиоидная и каннабиноидная системы, системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата, а также ряд нейротрофических факторов, прежде всего нейротрофического фактора мозга (BDNF) [87; 146; 153].

Согласно современным представлениям, предполагается существование единого патофизиологического механизма становления и поддержания зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [1]. Этот механизм находится под генетическим контролем, не зависит от конкретного вида ПАВ и обеспечивает глубокие нейрохимические изменения прежде всего в рамках дофаминовой (ДА) мезокортиколимбической системы у будущего больного еще до встречи с ПАВ, что и определяет биологическую базу наследственной предрасположенности и уровня индивидуального генетического риска развития заболевания [8].

Единый центральный механизм формирования болезней зависимости предполагает различные варианты первичного (периферического) эффекта ПАВ через специфические фармакодинамические мишени. Если для многих ПАВ, например, опиоидов или каннабиноидов, имеются специфические рецепторы в пределах ЦНС, а фармакодинамической мишенью для кокаина и амфетаминов является белок – трансмембранный переносчик дофамина (DAT), то механизмы действия алкоголя в ЦНС и, в частности, нейрохимические пути и молекулярные механизмы его первичного эффекта и взаимодействия с системой награды мозга, остаются недостаточно изученными.

При обсуждении первичных эффектов алкоголя в ЦНС и возможных молекулярных механизмов формирования, развития и поддержания зависимости от алкоголя большое значение отводится взаимосвязанной системе ГАМК и глутамата. Глутамат является одной из важнейших возбуждающих аминокислот в ЦНС, тогда как ГАМК, образуясь в реакции В6-зависимого декарбоксилирования глутамата при участии фермента глутаматдекарбоксилазы 2, выполняет функцию тормозного нейромедиатора.

Дофаминовая нейромедиация тесно связана с системой глутамата с существенным вовлечением генетических механизмов [19; 68; 87], отмечается также и высокий уровень взаимодействия системы глутамата с системой награды [19; 43; 61] при ее активации химическими или естественными стимулами [67; 101], в том числе с участием механизмов регуляции экспрессии генов [18; 36; 133].

Многообразные физиологические эффекты системы глутамата во многом определяются способностью основного возбуждающего нейромедиатора – L-глутамата активировать в синаптических структурах мозга различные типы глутаматных рецепторов [58], при этом рецепторы одного из этих типов (NMDA) считаются первичной фармакологической мишенью этанола [19; 25; 76; 80; 87; 128; 119].

Нейромедиаторная система глутамата играет центральную роль в первичном эффекте алкоголя, как при однократном, так и при хроническом употреблении [118], активно вовлечена в реализацию механизмов поддержания зависимости (срыв и рецидив) [19; 43; 87]. Предполагается, что влияние алкоголя на опосредованную глутаматом нейромедиацию и механизмы синаптической пластичности, в частности в вентральной области покрышки – важнейшей структуре мезолимбической системы мозга, и имеющей решающее значение для оценки новизны и важности стимула, может являться основой молекулярного механизма развития злоупотребления алкоголем [68; 98] и формирования аддиктивного поведения в целом [77].

Значительное количество работ посвящено изучению роли глутаматергической системы в механизмах этиологии и патогенеза алкогольной зависимости [3; 23; 55; 66; 77; 87; 114; 120; 160; 163], в том числе и генетических исследований [47; 146; 147; 153].

Многочисленные данные экспериментальных исследований на животных подтверждают важную роль системы глутамата в развитии алкогольной зависимости [2; 19; 120; 166; 168]. При этом их результаты говорят о том, что система глутамата в большей степени связана с чувствительностью к этанолу и его токсическим эффектам, а не с механизмами этиологии и патогенеза собственно болезней зависимости [124; 175], что показано в том числе и на генетических экспериментальных моделях [84; 94; 130].

Исследования на пациентах также выявляют значительный уровень связи системы глутамата и алкогольной зависимости (АЗ). С помощью позитронно-эмис-

сионной томографии показано, что АЗ сопровождается выраженной дисфункцией глутаматергической системы мозга [163]. В исследовании с использованием протонной магнитно-резонансной спектроскопии выявлена обратная корреляция концентрации глутамата и N-ацетиласпартата в префронтальной коре пациентов с АЗ с количеством дней тяжелого пьянства [135], вероятно, как отражение нейротоксических эффектов алкоголя. Исследования экспрессии генов в посмертных тканях мозга выявили существенные сдвиги уровней мРНК разных типов глутаматных рецепторов (AMPA, NMDA и каинатных) в гиппокампе и орбитофронтальной коре пациентов с АЗ [81]. В целом, роль системы глутамата, связанная с нейропластичностью и глубокими изменениями нейрохимических механизмов на фоне длительного употребления алкоголя, наиболее важна на стадии развитого заболевания и проявляется в механизмах срыва и формирования синдрома отмены [87].

Результаты исследований дают основания для поиска и разработки фармакологических средств, действующих на систему глутамата, для лечения и профилактики алкогольной зависимости [23; 48; 93; 154], препараты разных классов, для которых система глутамата является фармакодинамической мишенью, успешно применяются в терапии синдрома отмены алкоголя [12; 88]. Накапливаются доказательства возможности применения агонистов и антагонистов глутаматных рецепторов для терапии алкогольной зависимости [54; 65; 71; 79; 90; 91]. Например, предполагается возможная роль антагонистов NMDA рецепторов NR2B-типа в терапии алкоголизма [119]. Наряду с этим отмечено, что антагонисты mGluR5 метаботропных рецепторов глутамата снижают рецидивы употребления алкоголя и поведение поиска алкоголя в эксперименте [145].

Гены, контролирующие нейромедиаторную систему глутамата, могут считаться перспективными генами-кандидатами для оценки фармакогенетических эффектов в отношении эффективности терапии алкогольной зависимости [9].

В то же время многие представления о роли системы глутамата, в частности глутаматных рецепторов, в молекулярных механизмах формирования и поддержания зависимости от алкоголя остаются гипотетическими и нуждаются в прояснении. Алкоголь не является лигандом глутаматных рецепторов, его эффекты носят модулирующий и регулирующий характер, что приводит к необходимости анализа многофакторных моделей взаимодействия с рецепторами с учетом временной динамики, режима введения, дозировок и ряда других многообразных факторов.

С одной стороны, глутаматные рецепторы, как считается, частично выполняют роль первичной фармакодинамической мишени алкоголя в ЦНС. Однако разнообразие типов рецепторов и их сложные взаимодействия друг с другом и другими системами нейрона усложняют понимание фармакодинамических процессов в результате воздействия алкоголя, особенно в разных дозах и режимах «применения». Неизвестны специфические особенности глутаматных рецепто-

ров и их регуляции, в том числе на уровне экспрессии генов, которые могут способствовать формированию алкогольной зависимости у лиц с высоким генетическим риском заболевания.

Нет адекватного понимания молекулярных механизмов, благодаря которым значительные и многообразные нарушения нейропластичности, опосредуемые глутаматными рецепторами в результате воздействия алкоголя, могут быть связаны с формированием механизмов поддержания зависимости, в частности нейрхимическими механизмами срыва и синдрома отмены.

С позиций фармакогенетики безусловную важность имеет адекватный поиск истинных фармакодинамических мишеней ПАВ, особенно в рамках понимания болезней зависимости от ПАВ как представителей особого класса фармакогенетических заболеваний, когда высокий генетический риск заболевания обеспечивает специфический эффект ПАВ у данного индивидуума, что практически линейно приводит к манифесту заболевания [7].

Развитие фармакогенетических исследований в области лечения зависимости от алкоголя требует максимально корректного представления о генах, контролирующих прямые и косвенные фармакодинамические эффекты алкоголя. Особенно важным является формирование адекватных генетических панелей для фармакогенетических исследований, позволяющих оценить генетическое влияние на важнейшие цели терапии алкогольной зависимости – поддержание длительной ремиссии и предотвращение рецидивов заболевания. Очевидно, что важнейшими элементами таких панелей должны быть гены глутаматных рецепторов и наиболее значимых систем их контроля и регуляции.

Таким образом, цель настоящего обзора – анализ современных данных о молекулярных механизмах эффектов алкоголя на глутаматные рецепторы, включая изменения регуляторных систем, в том числе экспрессии генов.

СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецепторы L-глутамата по механизмам преобразования химического сигнала и скорости его проведения делятся на ионотропные и метаботропные. К ионотропным относятся NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) и каинатные (КА) рецепторы (каинатная кислота), названия которых соответствуют названиям селективных агонистов, облегчающих опосредуемую этими рецепторами нейротрансмиссию в ЦНС [14; 159]. Метаботропные рецепторы глутамата объединяют три группы отличающихся по первичной структуре, чувствительности к агонистам и механизмам передачи сигнала рецепторов – mGluRI, mGluRII и mGluRIII [39; 51; 73; 86; 127; 134].

Ионотропные глутаматные рецепторы

Ионотропные глутаматные рецепторы являются лиганд-управляемыми катионными каналами, состоящими из различных субъединиц, каждая из кото-

рых кодируется отдельным геном [58; 159]. К настоящему времени методами молекулярного клонирования идентифицировано 16 генов, кодирующих первичную структуру субъединиц этих рецепторов [63; 159], и установлено, что в состав NMDA рецепторов входят в различной комбинации NR1, NR2A-NR2D и NR3A-NR3B субъединицы [115; 156; 177], рецепторы AMPA типа образуются из GluA1–GluA4 (GluR1–GluR4) протомеров [58; 150; 152], а каинатные рецепторы (KA) состоят из KA1 и/или KA2 субъединиц в комбинации с GluR5-7 протомерами (GluK1–GluK5) [39].

Все ионотропные рецепторы глутамата имеют одинаковую топологию строения и являются интегральными тетрамерными протеинами, в структуре субъединиц которых выделяют N- и C-концевые участки, внеклеточный лиганд-связывающий домен, три трансмембранных домена (M1, M3 и M4) и одну внутримембранную петлю-шпильку (M2), которая участвует в образовании внутренней поры канала и отвечает за характеристики его проницаемости [150; 159].

При взаимодействии глутамата с лиганд-связывающим доменом каинатных и AMPA рецепторов происходит их конформационная перестройка и открытие катионных каналов, что сопровождается поступлением ионов Na^+ в постсинаптический нейрон, приводящим к деполяризации мембраны и возбуждению нейрональной клетки [42; 121].

AMPA и каинатные рецепторы отличаются быстрой кинетикой активации/инактивации и десенситизации, что обеспечивает возможность в течение миллисекунд модулировать мембранные токи ионов и изменять характеристики нервного импульса [58]. При этом, открытие каинатного канала происходит быстрее, чем канала AMPA типа, но нарастание и спад постсинаптических потенциалов, порожденных каинатными рецепторами, происходят медленнее. Считается, что роль KA рецепторов в синаптической передаче менее значительна, чем AMPA рецепторов, но, влияя на вероятность ответа постсинаптической мембраны на стимулирующий сигнал, каинатные рецепторы играют определенную роль в синаптической пластичности [39].

В отличие от AMPA и каинатных рецепторов NMDA рецепторы одновременно восприимчивы и к глутамату, и к изменению мембранного потенциала, при нормальных значениях которого в покое ионный канал этих рецепторов заблокирован Mg^{2+} [109; 111; 125]. При деполяризации мембраны, вызываемой активацией других ионотропных рецепторов, сродство к магнию снижается и повышается способность NMDA рецептора связывать глутамат. В результате ионный канал открывается, и активируется ток Na^+ и Ca^{2+} в клетку, вследствие чего происходит удлинение возбуждения постсинаптической мембраны и одновременно – стимуляция Ca^{2+} -зависимых внутринейрональных процессов [109; 111; 125; 156].

Так, ионы кальция, поступая в нейрон, активируют Ca^{2+} -кальмодулиновую протеинкиназу II (CaMK-II), которая фосфорилирует субъединицы AMPA рецептора, вследствие чего повышается проводимость ионов натрия в клетку и осуществляется таким образом положительная обратная связь. Наряду с этим, CaMK-II катализирует фосфорилирование специфических белков, влияющих на скорость метаболических превращений в нейроне и экспрессионную активность ряда генов [32; 33]. В частности, активируется экспрессия генов субъединиц AMPA рецепторов, что лежит в основе NMDA-зависимой синаптической пластичности, проявляющейся в долговременной потенциации (Long-term potentiation, LTP) включая гены AMPA рецепторов [56; 103; 152; 156].

CaMK-II посредством фосфорилирования определенных протеинов также инициирует несколько механизмов транспорта AMPA рецепторов на внешнюю синаптическую мембрану, одним из которых является фосфорилирование синапс-ассоциированного белка 97 (synaptic-associated protein 97, SAP97) [108], который совместно с миозином-VI соединяется с C-концевым участком субъединицы AMPA рецептора и транспортируется к синаптической мембране [173]. Другой механизм связан с активацией транспорта по MAPK-зависимому пути (митоген-активируемые протеинкиназы), при котором CaMK-II активирует белки Ras, активирующие, в свою очередь, MAPK p42/44, что приводит к транспорту и встраиванию AMPA рецепторов в синаптическую мембрану [179].

Активность AMPA рецепторов, наряду с Ca^{2+} -кальмодулиновой протеинкиназой II, может регулироваться при участии протеинкиназ A и C, которые, фосфорилируя рецепторы по остаткам серина/треонина, вызывают их активацию и быстро развивающееся усиление синаптической передачи. При этом C-концевые участки разных субъединиц AMPA рецепторов могут взаимодействовать с различными клеточными протеинкиназами. Например, C-концевой домен субъединицы GluR1 взаимодействует с цГМФ-зависимой протеинкиназой [148], а C-концевой домен GluR4 – с протеинкиназой C (ПКС) [52], что обеспечивает их активацию/инактивацию, мембранный транспорт и другие функции.

Как уже отмечалось, субъединичный состав ионотропных рецепторов глутамата существенно влияет на их ионную избирательность, а регуляция экспрессии генов разных субъединиц этих рецепторов может изменять ионную проницаемость. Так, при высокочастотном раздражении активируется экспрессия гена субъединицы GluR2 AMPA рецепторов, что приводит к изменению их свойств и преобразованию рецепторов из Ca^{2+} -проницаемых в форму, непроницаемую для этих катионов [97].

Основной формой NMDA рецепторов является тетрамер, включающий NR1 и NR2 протомеры. NR1 субъединица необходима для образования функционально активного рецептора [128], ее N-концевой участок имеет решающее значение для ассоциации протомеров [112]. В M3 доменах NR1 и NR2 субъединиц NMDA рецептора содержатся ключевые аминокислотные остатки, способствующие

регуляции количества поверхностных функциональных NMDA рецепторов [83]. В NR2 протомерах NMDA рецепторов имеется 2 участка связывания глутамата, один из которых находится перед M1 доменом, другой – на M3–M4 участке. Эти же участки в субъединицах NR1 и NR3 типов служат местом присоединения глицина [82; 128]. Взаимодействие NR1 субъединицы с глицином увеличивает вероятность активации NMDA рецептора и при этом уменьшается скорость его десенситизации. Показано, что в малых концентрациях глицин увеличивает амплитуду токов, вызванных активацией NMDA рецепторов, а в отсутствии глицина эти рецепторы могут активироваться очень слабо или вообще не активироваться. Агонистом сайта связывания глицина на NMDA рецепторе является эндогенный D-серин, который, как и глицин, взаимодействуя с NR3A и NR3B субъединицами, может являться кандидатом на роль нейромедиатора для NR3-NMDA рецепторов [177].

NMDA рецептор также имеет участки связывания ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} и Zn^{2+} , содержит аллостерический сайт присоединения полиаминов – спермина, спермидина и их антагонистов, которые являются значимыми эндогенными регуляторами этих рецепторов [26; 50]. NMDA рецептор содержит участок, с которым связываются протеинкиназы A и C, CaMK-II, тирозиновые протеинкиназы или фосфатазы – I, 2A и 2B, регулирующие активность рецептора за счет его фосфорилирования и дефосфорилирования, соответственно [16; 50; 58; 169].

Таким образом, функциональная активность NMDA рецепторов контролируется многочисленными внутриклеточными факторами, а многообразие субъединиц и возможность их разного сочетания обеспечивают образование гетеромерных рецепторов, отличающихся по физико-химическим свойствам, ионной проводимости и фармакологическим характеристикам, что имеет существенное значение для модуляции их активности и проявления многочисленных физиологически значимых функций.

В разных нейронах мозга могут экспрессироваться функционально различные изоформы NR1 субъединиц и разные типы NR2(A-D) протомеров [69], что обуславливает различную структуру, свойства и функции NMDA рецепторов в разных областях нервной системы.

NMDA рецепторы, по сравнению с другими типами ионотропных рецепторов глутамата, активируются значительно медленнее, слабо десенситизируются и обладают способностью к временной суммации и усилению вызванного потенциала. На эти параметры рецепторов существенно влияет их субъединичный состав. Например, NMDA рецепторы, содержащие NR2A субъединицу, десенситизируются быстрее по сравнению с рецепторами, включающими NR2D протомер [128]. Для NR2B-содержащих рецепторов характерно увеличение кальциевой проводимости и относительно медленное закрытие NMDA-зависимых ионных каналов [119].

Посредством изменения субъединичного состава NMDA рецепторов может осуществляться регуляция опосредуемой активацией Ca^{2+} -кальмодулиновой протеинкиназы-II долговременной потенциации. Так, за счет переключения NR2B-содержащих синаптических NMDA рецепторов, связывающих Ca^{2+} -кальмодулиновую протеинкиназу-II с высоким сродством, на NR2A-рецепторы с низким сродством к CaMKII происходит резкое уменьшение длительной потенциации (LTP) [32]. С возрастом отмечается увеличение экспрессии NR2A субъединиц и замещение NR2B-содержащих NMDA рецепторов на NR2A-рецепторы, что также приводит к уменьшению опосредованных NMDA рецепторами ответов [33].

Свойства AMPA рецепторов также изменяются соответственно изменению их субъединичного состава. Так, ионные каналы AMPA типа в зависимости от комбинации разных протомеров могут быть проницаемы либо непроницаемы для ионов Ca^{2+} . Это свойство определяется аминокислотным составом Q/R-сайта, который локализован в поре канала на вершине перегиба M2 сегмента субъединиц этих рецепторов [58; 170]. Большинство AMPA рецепторов в нервной системе, в состав которых входят GluR2 субъединицы, содержащие положительно заряженный остаток аргинина в Q/R-сайте (R-форма), не пропускают ионы кальция, а также нечувствительны к внутриклеточным полиаминным блокаторам ионного канала – спермину и спермидину [129; 151]. Тогда как AMPA рецепторы, сформированные из других протомеров – GluR1, GluR3 и GluR4, содержащих в Q/R-сайте остаток глутамата (Q-форма) [34; 96], обладают проводимостью для ионов Ca^{2+} , легко блокируются полиаминами и работают синергично с NMDA рецепторами [97; 170]. При этом ток ионов Ca^{2+} через ионные каналы AMPA рецепторов, как и в случае NMDA рецепторов, приводит к их десенситизации [42].

Таким образом, все ионотропные рецепторы глутамата отличаются по кинетическим параметрам активации/инактивации и десенситизации, и на эти параметры существенно влияет их субъединичный состав. От скорости активации/инактивации ионотропных рецепторов зависит формирование нервного импульса и регуляция синаптической пластичности [118], а десенситизация рецепторов ограничивает длительность постсинаптического сигнала, и в зависимости от скорости открытия и закрытия ионных каналов возможна регуляция длительности синаптических токов [82].

Метаботропные рецепторы глутамата

Метаботропные рецепторы глутамата (mGluR) относятся к высокоспециализированному семейству 7-ТМС рецепторов (7-transmembrane segment receptors), сопряженных с мембранными гетеромерными G-белками, которые влияя на продукцию вторичных внутриклеточных мессенджеров, опосредуют большинство эффектов этих рецепторов, включая регуляцию метаболизма и индукцию долговременных изменений в функционировании нейрона, в том числе регуляцию экспрессии генов [73; 86]. Такой механизм действия реализуется более мед-

ленно, по сравнению с ионотропными рецепторами, и сопровождается относительно небольшими сдвигами проводимости постсинаптической мембраны.

mGluR содержат 7 трансмембранных доменов, соединенных гидрофильными вне- и внутриклеточными петлями, последние из которых имеют центры связывания G-белка. Состоят mGluR из двух субъединиц, одна из которых имеет сайт связывания глутамата, при взаимодействии с которым через G-белок происходит активация внутриклеточных ферментов, катализирующих образование вторичных мессенджеров [13; 92; 134]. Несмотря на то что глутамат является первичным лигандом для данного сайта, показано, что большинство возбуждающих аминокислот также могут с ним взаимодействовать [51; 73].

Метаботропные рецепторы глутамата делятся на три группы – mGluRI (1, 5), mGluRII (2, 3) и mGluRIII (4, 6, 7, 8) рецепторы [51; 73; 74], каждый из которых кодируется одним из 8 соответствующих генов – GRM 1–8 [78; 127; 134]. Рецепторы I группы – mGluR1/5 локализуются на постсинаптической мембране [73] и через Gq-белок активируют фосфолипазу C, которая гидролизует фосфолипид мембраны фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат с образованием двух вторичных внутриклеточных посредников – инозитол-1,4,5-трифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ), сигнальные роли которых различны. ИТФ, взаимодействуя со специфическим рецептором эндоплазматического ретикулаума (ЭПР), приводит к открытию лиганд-зависимых кальциевых каналов, что сопровождается увеличением концентрации Ca^{2+} в цитозоле и его связыванием со специфическими кальций-связывающими белками. В частности, активируется CaMK-II, которая фосфорилирует многие белки-мишени как в цитоплазме, так и в ядре. К последним относятся ген-регуляторные белки (транскрипционные факторы), ответственные за активацию транскрипции определенных генов.

ДАГ, связываясь с протеинкиназой C (ПКС), изменяет ее конформацию, приводя к повышению сродства фермента к ионам Ca^{2+} и липидам, что вызывает активацию ПКС. Активированная ПКС фосфорилирует по остаткам серина и треонина специфические белки нейронов, в частности, ионные каналы, изменяя их проницаемость и влияя на возбудимость нейрональных клеток [13; 122]. В некоторых клетках активация ПКС усиливает транскрипционную активность определенных генов через протеинкиназный каскад, приводящий к фосфорилированию MAP-киназы, которая активирует определенные ДНК-связывающие белки, либо через ген-регуляторный белок NF-kB [13].

Наиболее распространенными в клетках ЦНС являются mGluR5 рецепторы [131]. Предполагается, что эти рецепторы через катализируемое ПКС фосфорилирование могут быть активаторами NMDA рецепторов [157]. В свою очередь, активация NMDA-зависимого ионного канала блокирует инозитолфосфатный каскад, опосредуемый метаботропными рецепторами, а антагонисты NMDA рецепторов усиливают действие глутамата на mGlu рецепторы [4]. Рецепторы I группы функционально связаны со скаффолд белками семейства Homer, кото-

рые соединяют C-терминальный участок рецептора с инозитолтрифосфатным рецептором [122; 157]. Homer белки относятся к адаптерным протеинам, одной из функций которых в нейронах является участие в колокализации метаботропных и ионотропных глутаматных рецепторов [161]. Наряду с участием Homer белков в организации элементов кальциевого канала, установлена их способность модулировать активность метаботропных рецепторов [24]. Предполагается, что через семейство белков Homer, активирующих протеинкиназу C, возможна регуляция mGluR рецепторами I группы рецепторов NMDA и AMPA типа [38; 157]. Очевиден сложный комплексный характер взаимодействия и взаимной регуляции глутаматных рецепторов разных типов.

Метаботропные рецепторы II и III групп имеют пресинаптическую локализацию [100], считаются ауторецепторами [73; 102] и через Gi/GO-сопрягающие белки снижают активность аденилатциклазы и образование вторичного мессенджера – цАМФ, регулируя высвобождение глутамата и модулируя активность глутаматергического сигнального пути [57]. Считается, что mGluR II группы регулируют выброс медиатора в синаптическую щель за счет ингибирования потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, рецепторы III группы уменьшают выделение глутамата, снижая эффективность глутаматергической трансмиссии [73].

Показано, что применение агонистов mGluR рецепторов III группы значительно сокращает NMDAR-опосредованные синаптические и ионные токи в пирамидных нейронах префронтальной коры. Доказывается, что этот эффект опосредуется через mGluR7 рецепторы и β -аррестин/ERK сигнальный путь, влияющий на активность кофилина и деполимеризацию F-актина. Активация mGluR7 приводит к сокращению уровня взаимодействия NMDA рецепторов со скаффолд белками типа PSD-95 и уменьшению поверхностного уровня NMDA рецепторов, зависящего от актина. Эти данные доказывают, что mGluR7, воздействуя на сигнальный путь кофилин/актин, регулирует функции NMDA рецепторов [74].

Установлено, что mGluR, аналогично рецепторам NMDA и AMPA типов, вовлечены в механизмы синаптической пластичности, одной из форм которой является LTP [5; 73; 86]. Долговременная синаптическая потенция приводит к изменениям в нейронах, при которых кратковременное воздействие на синаптический проводящий путь может вызывать продолжительное, сохраняющееся недели и месяцы, увеличение синаптических потенциалов [33; 32]. Такие свойства глутаматных рецепторов обеспечивают их вовлеченность в процессы обучения, формирования памяти, ощущения тревоги, хронической боли и развития мозга в эмбриогенезе [63; 158; 180].

Таким образом, в механизмах модуляции эффективности глутаматергической синаптической передачи важную роль играют разные типы ионотропных и метаботропных рецепторов, тонкая структурно-функциональная организация которых обеспечивает их способность к преобразованию химического сигнала в

биоэлектрические потенциалы и к трансмембранной передаче этого сигнала на уровень внутринейрональных процессов.

При этом взаимодействие глутамата с ионотропными рецепторами приводит к изменению ионной проницаемости постсинаптической мембраны и быстрым сдвигам ее проводимости, а также отражается на эффективности кальций-зависимых процессов в нейрональной клетке. Взаимодействие глутамата с метаболитическими рецепторами запускает системы внутриклеточной передачи сигнала через систему вторичных и третичных мессенджеров, регулирующих метаболическую активность и долговременные изменения в нейроне, включая регуляцию экспрессии генов. При этом между глутаматными рецепторами разных типов существует сложная функциональная взаимосвязь и взаимный контроль их активности, что обеспечивает как регуляцию самой глутаматной нейромедиаторной системы, в том числе в ответ на внешние воздействия разного уровня, так и ее взаимодействие с другими системами.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ

Многочисленные исследования активности глутаматных рецепторов разных типов в ответ на острое и хроническое воздействие алкоголя показывают, что в разных отделах мозга этанол индуцирует выраженные изменения интенсивности глутаматергической нейротрансмиссии, связанные с нарушением функций ионотропных и метаболитических рецепторов [22; 99]. Эти изменения выражаются в нарушении биоэлектрической и метаболической активности нейронов, что в результате может приводить к нарушению интегративной работы разных нейромедиаторных систем мозга и вызывать длительные изменения их функционирования [3; 14; 21; 47; 55; 114; 154, 163].

Показано, что этанол в концентрациях, вызывающих опьянение и обезболивающий эффект, нарушает функцию ионотропных рецепторов глутамата. Обсуждаются данные о соотношении структуры этих рецепторов и изменении их функций под действием этилового спирта [99].

В целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo* выявлено, что NMDA рецепторы являются первичной фармакологической мишенью алкоголя и алкоголь можно условно назвать «антагонистом» этого типа рецепторов – его однократное употребление приводит к торможению возбуждающей глутаматергической трансмиссии [116].

В электрофизиологических исследованиях на культуре нейронов показано, что даже низкие дозы этанола влияют на ионные токи, опосредуемые глутаматными рецепторами [41]. Установлено, что алкоголь, ингибируя активность NMDA рецепторов, блокирует вход в нейрональную клетку кальция и вызываемую им длительную потенциацию [66].

Изучение участков связывания субъединиц NMDA рецепторов с этанолом показало, что молекулы этанола способны связываться с M3 и M4 трансмембранными доменами NR1 и NR2 протомеров этих рецепторов, вызывая нарушение взаимодействия между доменами и дезактивацию рецепторов, что сопровождается нарушением опосредуемого глутаматом каскада внутринейрональных биохимических превращений [140; 175]. Иными словами, не являясь лигандом рецептора, алкоголь модулирует и существенно регулирует его функциональную активность в сторону снижения, что и позволяет говорить о его условно «антагонистических» или «ингибирующих» свойствах.

Создание с помощью методов генной инженерии мутантных рецепторов с измененной последовательностью аминокислот позволило установить, что после присоединения молекулы этанола к двум субъединицам NMDA рецептора, NR1/NR2A, нарушается взаимодействие между определенными парами аминокислотных остатков – Gly638/Met823, Phe639/Leu824, Met818/Phe636, Leu819/Phe637. Также установлено, что взаимодействие между аминокислотными остатками последней пары Leu819/Phe637 способствует десенситизации рецептора [140], что обнаруживает иную грань эффекта этанола – не только дисрегуляцию рецептора, но и снижение его чувствительности к лигандам.

Установлено, что этанол угнетает функцию рецепторов, содержащих субъединицы NR2B или NR2A в большей степени, чем содержащих NR2C или NR2D протомеры. Например, в культуре нейронов среднего мозга крыс экспрессия NR2C была увеличена, тогда как экспрессия NR2A и NR2B уменьшилась. Эти изменения совпали с развитием потери чувствительности NMDA рецепторов к этанолу и ифенпродилу, неконкурентному антагонисту NMDA рецепторов, который проявляет избирательность к NR2B-содержащим рецепторам. Предполагается, что аминокислотный остаток Phe639, расположенный в M3 домене NR1 субъединицы, играет решающую роль в ингибирующем эффекте действия этанола на рецепторы NMDA типа. Этот сайт Phe639 является общим для всех субъединиц NMDA и не NMDA рецепторов (AMPA/каинатные рецепторы), и это наблюдение согласуется с накоплением доказательств чувствительности к этанолу различных ионотропных рецепторов глутамата, как NMDA, так и не NMDA типа [22].

Действительно показано, что алкоголь, наряду с NMDA рецепторами, угнетает функцию и AMPA рецепторов, влияя на опосредованную глутаматными рецепторами синаптическую пластичность [116]. При этом обнаружено, что фармакологическое ингибирование AMPA рецепторов в дорсомедиальном стриатуме ослабляет выраженность самовведения этанола [165] – важнейшего экспериментального коррелята алкогольной зависимости.

Также установлено, что этанол как в низких концентрациях, так и в количествах, которые могут быть достигнуты в крови после 1–2-разового употребления алкогольных напитков (5–10 mM), значительно подавляет опосредованные каинатными рецепторами эффекты. При этом этанол препятствует межнейронной

передаче, связанной с активацией КА рецепторов в ответ на высвобождение в синапс глутамата [45].

При исследовании влияния острого алкоголя на поведенческие реакции мышей, лишенных гена, кодирующего NR2B субъединицу NMDA рецепторов (нокаутных по этому гену), обнаружено, что эта субъединица вовлечена в регуляцию этанол-вызванной локомоторной активности и гипноседативных эффектов алкоголя [28]. На мышах двух инбредных линий, имеющих врожденные отличия по чувствительности к седативному действию этанола, показано нивелирование этих различий при системном введении ифенпродила – селективного антагониста NR2B-содержащих NMDA рецепторов, преобладающих в гиппокампе. При этом отмечено, что у мышей не изменяется функционирование системы награды, остаются различия в поведении в тестах условного предпочтения места и сохраняются различия в добровольном потреблении этанола [176]. Можно предположить, что генетически закрепленные различия в одном из проявлений чувствительности к алкоголю связаны с NMDA рецепторами, при этом различия локальны и не затрагивают базовых механизмов формирования зависимости системы награды мозга.

Напротив, в экспериментах с использованием агонистов метаботропных рецепторов II группы (2R,4R)-4-aminopyrrolidine-2,4-dicarboxylate (APDC) (50 μ M) и ингибитора обратного захвата глутамата (dl-threo-beta-benzyloxyaspartic acid (TBOA) (300 μ M), которые вводились предпочитающим алкоголь мышам линии C57BL/6J и отвергающим, DBA/2J линии, доказана активная роль глутамата в области *n. accumbens* в регулировании потребления животными алкоголя [84].

Исследование эффектов действия агонистов и антагонистов метаботропных рецепторов mGluR7 типа показали, что, влияя на активность этих рецепторов, можно управлять потреблением алкоголя [31]. Оценка эффектов действия антагониста mGlu5 рецепторов (3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine, МТЕР) показала, что этот препарат в дозе 2 мг/кг вызывает седативный эффект у предпочитающих алкоголь животных и его длительное применение приводит к сокращению потребления алкоголя крысами Fawn-Hooded [53]. Наряду с этим отмечено, что антагонисты mGluR5 метаботропных рецепторов глутамата снижают рецидивы употребления алкоголя и поведение поиска алкоголя [145].

Изучение действия агонистов и антагонистов mGluR7 также подтвердило, что, изменяя активность этих рецепторов, можно управлять потреблением алкоголя. Так, обнаружено, что при внутрибрюшинном введении аллостерического агониста mGluR7 рецепторов – AMN082 (N,N'-dibenzyhydriyl-ethane-1,2-diamine dihydrochloride) в дозе 10 мг/кг происходит значительное уменьшение употребления этанола крысами и снижается его предпочтение. В противоположность этому выявлено, что блокада mGluR7 антагонистом MMPiP (6-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-(4-pyridinyl)-isoxazolo[4,5-c]pyridin-4(5H)-one hydrochloride) в дозе 10 мг/кг, в/б приводит к увеличению потребления алкоголя животными. Оба

mGluR7-направленных фармакологических средства при этом не влияли на общее потребление жидкости, предпочтение вкуса или спонтанную двигательную активность. Таким образом обнаружено, что активация mGluR7 метаботропных рецепторов снижает употребление алкоголя и его предпочтение, а также влияет на этанол-стимулируемую двигательную активность и подкрепляющие свойства алкоголя. Исследователи делают вывод о существенной роли mGluR7 в предпочтении алкоголя и предоставляют доказательства для использования препаратов AMN082-типа в лечении расстройств, связанных с его употреблением [31].

Хроническая алкоголизация, в отличие от острого воздействия алкоголя, приводит к повышению активности NMDA рецепторов, увеличению их плотности и чувствительности к глутамату [76; 98; 119; 120]. Этот эффект связывают с адаптацией рецепторов глутамата к ингибирующему эффекту этанола и включением механизмов поддержания гомеостаза, приводящих к увеличению продукции и высвобождения глутамата в синаптическую щель – активации работы глутаматной нейромедиаторной системы.

Изучение механизмов, посредством которых алкоголь изменяет активность этих рецепторов, позволило определить, что острый этанол вызывает ингибирование этих рецепторов, влияя на их фосфорилирование при участии тирозинкиназы. Длительное же воздействие алкоголя приводит к устойчивости NMDA рецепторов к вызываемому острым этанолом ингибированию. При этом обнаружено, что такая устойчивость NMDA рецепторов связана со снижением уровня фосфотирозина-1472 в NR2B протомере и повышением активности p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38MAPK). Эти данные свидетельствуют о влиянии алкоголя на активность NMDA рецептора посредством модуляции процесса фосфорилирования субъединиц этих рецепторов. Предполагается, что фосфорилирование NMDA рецептора может быть важным механизмом контроля прогрессирования толерантности и зависимости от алкоголя [174].

Другие исследования также подтвердили, что одним из механизмов регуляции активности NMDA рецепторов при действии алкоголя является фосфорилирование NR2B субъединицы. Так, установлено, что употребление этанола активирует в дорсомедиальном стриатуме (ДМС) мышей тирозинкиназу Fyn src-семейства [167; 168], фосфорилирующую NR2B субъединицу NMDA рецептора, что приводит к повышению активности ионного канала [166; 168]. При этом показано, что введение ингибиторов Fyn или NMDA рецептора, включающего в свой состав NR2B субъединицу, уменьшает самовведение этанола крысами. На основании этих результатов предполагается, что активация Fyn-опосредованного фосфорилирования NR2B-NMDA рецепторов в дорсальном стриатуме при воздействии этанола и наблюдаемое при этом изменение эффективности синаптической передачи в виде долговременной потенциации могут служить основой для развития аддиктивного поведения [166; 168]. В активации киназы Fyn, в свою очередь, важную роль играет тирозинфосфатаза α (PTP α) [40]. Снижение активности это-

го фермента в дорсомедиальном стриатуме мышей при воздействии алкоголя сопровождается значительным снижением активности Fyn и уровня фосфорилирования NR2B и, соответственно, снижением активности NMDA рецепторов. Предполагается, что тирозинфосфатаза α является частью Fyn/GluNR2B пути и вносит большой вклад в процессы нейроадаптации, лежащие в основе поведения, связанного с чрезмерным употреблением этанола [37]. Предполагается возможная роль антагонистов NMDA рецепторов NR2B-типа в терапии алкоголизма [119; 120].

НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ

Данные клинических и экспериментальных работ свидетельствуют о том, что нейротоксические эффекты этанола во многом обусловлены изменениями активности глутаматных рецепторов [15]. Установлено, что при длительной алкогольной интоксикации происходит повышение экспрессии NMDA рецепторов, и это приводит к усилению кальциевого тока в клетку и увеличению его мобилизации из внутриклеточных депо, что сопровождается повышением в цитоплазме концентрации ионов Ca^{2+} [70; 95], запускающих токсические эффекты глутамата [49] и регуляцию экспрессии генов [29]. При этом в клетке происходит стимуляция Ca^{2+} -зависимых протеаз, эндонуклеаз, липооксигеназ, фосфолипазы A2 и ряда других ферментов, что вызывает значительные изменения в метаболизме и генетическом аппарате нейрональной клетки, порождает продукцию и неконтролируемое действие активных форм кислорода и может приводить к гибели нейронов [46; 49; 89].

Также установлено, что алкоголь нарушает транспорт глутамата через мембрану путем ингибирования активности его переносчиков, в результате чего создается избыток внеклеточного глутамата. Повышенное количество в синапсах этой возбуждающей аминокислоты и чрезмерная стимуляция NMDA рецепторов сопровождается нейротоксическими проявлениями и может перевозбудить и вызвать гибель нейрона. В норме астроциты предупреждают такие последствия, поглощая избыток глутамата с помощью транспортного белка GLT1. Интересно, что препараты, активирующие экспрессию GLT1, способны снижать потребление алкоголя [85].

На крысах-самцах, предпочитающих алкоголь, показано снижение потребления алкоголя при введении нейроиммунофилина GPI-1046 (3-(3-pyridyl)-1-propyl,(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidinecarboxylate), что сочеталось с повышением экспрессии GLT1 – транспортера глутамата в префронтальной коре и n. accumbens [144]. Известно, что иммунофилины стимулируют физиологические механизмы адаптации и, несмотря на их структурно-функциональную гетерогенность, всем иммунофилинам присуще одно общее свойство – пептидилпролил-цис-транс-изомеразная активность (peptidyl prolyl cis-trans isomerase, PPI) (КФ 5.2.1.8), играющая существенную роль в фолдинге белков [6].

В целом этанол в концентрациях, связанных с изменением поведенческих реакций человека и животных, подавляет NMDA рецепторы, которые опосредуют постсинаптические возбуждающие эффекты глутамата. Увеличение активности NMDA рецепторов, как предполагают, приводит к развитию толерантности к алкоголю, а резкое прекращение его употребления вызывает чрезмерное возбуждение глутаматной системы, что, возможно, является важным механизмом развития алкогольного делирия, а на клеточном уровне приводит к апоптозу нейронов [116; 119; 160].

Описаны механизмы действия алкоголя на мембранные рецепторы, включая NMDA рецепторы, посредством которых этанол влияет на взрослый и развивающийся мозг и вызывает нервные, когнитивные и поведенческие нарушения [21]. Обсуждается вовлеченность глутаматной системы в клеточные и молекулярные механизмы действия алкоголя на поведенческие и когнитивные функции у подростков [171]. Доказывается, что ингибирование этанолом рецептора NMDA типа в развивающемся мозге плода может играть определенную роль в развитии фетального алкогольного синдрома [116].

Таким образом, вовлеченность разных типов ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов в многообразные физиологически значимые процессы, а также доказанное влияние этанола на опосредуемую этими рецепторами глутаматергическую нейромедиацию обуславливают необходимость исследования молекулярно-генетических механизмов алкоголь-индуцированных изменений активности рецепторов глутамата и изучение их роли в генезе алкогольной аддикции. Очевидно, что регуляция экспрессии генов, будучи элементом долгосрочных регуляторных систем, играет важную роль в длительных изменениях функционирования ЦНС в процессе развития, формирования и поддержания алкогольной зависимости.

ЭТАНОЛ И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Современные возможности молекулярной генетики позволяют изучать экспрессионную активность генов, кодирующих разные субъединицы и типы глутаматных рецепторов, включая этапы транскрипции, сплайсинга, трансляции и посттрансляционного созревания белка. Такой подход обеспечивает возможность не только оценить количественные характеристики глутаматных рецепторов в ответ на острое и хроническое действие алкоголя, но и проанализировать изменения их субъединичного состава и возможность образования изоформ этих протомеров, что оказывает существенное влияние на скорость и избирательность ионной проводимости, кинетику активации/инактивации и десенситизации, участие в синаптической пластичности, чувствительности рецепторов к различным регуляторным факторам и их вовлеченность в поддержание гомеостаза нейрона. В связи с этим в последние годы в целях объяснения механизма алкоголь-индуцируемого нарушения глутаматергической нейротрансмиссии ак-

тивно исследуется влияние этанола на экспрессию генов глутаматных рецепторов [36; 43; 62].

Предполагается, что способность этанола модулировать транскрипционную активность генов разных групп этих рецепторов и их субъединиц, а также влиять на этапы их трансляции и посттрансляционного процессинга может играть существенную роль в развитии алкогольной зависимости. Гипотетически выявляемые поведенческие различия в отношении предпочтения алкоголя, чувствительности к нему и других эффектов алкоголя, как возможные признаки генетической предрасположенности к развитию алкогольной зависимости, могут быть связаны с различиями в функциональной активности генов ионотропных и метаботропных рецепторов глутамата. Не исключается, что существенным является образование типов рецепторов, имеющих отличия в субъединичной композиции, нейрофизиологической активности и чувствительности к алкоголю.

Например, в лобной коре крыс линии AA (Alko, alcohol), условно «предрасположенных» к употреблению алкоголя, количество мРНК для метаботропных рецепторов глутамата mGluR3 типа значительно ниже, чем у мало пьющих алкоголь животных линии ANA (Alko, nonalcohol) [172].

В других работах показано, что метаботропные рецепторы mGluR7 типа могут быть причастны к регуляции потребления алкоголя и иметь отношение к факторам риска развития алкогольной зависимости [164]. Обнаружено, что при увеличении количества мРНК mGluR7 рецепторов в мозге мышей уровень потребления ими алкоголя снижается. В связи с установленной причастностью mGluR7 рецепторов к регуляции уровня потребления алкоголя предполагается, что эти рецепторы могут представлять собой перспективную терапевтическую фармакологическую мишень для лечения алкогольной зависимости [75].

Временное блокирование экспрессии гена mGluR7 рецепторов в прилежащем ядре (n. accumbens), важнейшем дофаминэргическом ядре мозга, вызывает увеличение потребления этанола и его предпочтение в условиях свободного выбора между этанолом и водой. Вероятно, mGluR7-опосредованная трансмембранная передача сигнала в рамках этого отдела мозга может быть ключевым модулятором реакций на этанол и являться важной частью механизма привыкания к алкоголю [30].

В исследованиях на инбредных мышах, отличающихся по отношению к алкоголю, – C57BL/6J (предпочитающих алкоголь) и DBA/2J (отвергающих алкоголь), обнаружено, что неоднократное введение этанола (2 г/кг) сопровождается неоднозначными изменениями экспрессии генов глутаматных рецепторов в разных структурах мезолимбической системы мозга. В частности, в дорсальном стриатуме введение алкоголя индуцирует увеличение экспрессии метаботропных рецепторов I группы (mGluR1/5) только у мышей C57BL/6J линии, тогда как в вентральном стриатуме отмечено повышение экспрессии mGluR1/5, NR2A/B подтипов NMDA рецепторов, наряду с увеличением Homer2a/b белков

и повышением активности изоформы протеинкиназы С-эпсилон и фосфоинозитол-3-киназы у всех животных. При этом в прилежащем ядре у C57BL/6J мышей, независимо от употребления этанола, выявлены более высокие уровни NR2A подтипа NMDA рецепторов, mGluR1/5 типов рецепторов, а также Homer2a/b белков и активности исследуемых киназ по сравнению с мышами линии DBA2/J [72]. Таким образом, неоднократное воздействие этанола стимулирует экспрессию определенных типов глутаматных рецепторов в разных отделах мозга вне зависимости от уровня его предпочтения. Тогда как разное отношение к алкоголю мышей линий C57BL/6J и DBA2/J может быть связано с особенностями в прилежащем ядре Homer2-опосредованной глутаматергической трансмиссии, о чем свидетельствуют более высокие уровни NR2A-NMDA рецепторов, mGluR1/5 типов метаботропных рецепторов и активности протеинкиназы С-эпсилон у предпочитающих алкоголь животных [72].

Также в других опытах по изучению экспрессии генов глутаматных рецепторов у инбредных мышей, коротко и длительно спящих после введения раствора этанола, было выявлено, что метаботропные рецепторы mGluR5 типа являются важными модуляторами дифференциальной чувствительности к седативному действию этанола [60].

При изучении роли метаботропных рецепторов глутамата в развитии аддиктивного поведения оценивали эффект селективного антагониста mGlu5 рецепторов 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine (МТЕР) на самовведение этанола крысами Fawn-Hooded (FH), обладающими выраженной спонтанно-эмоциональной реакцией, и инбредными крысами, предпочитающими алкоголь. Исследование позволило установить, что МТЕР в дозе 2 мг/кг при в/б введении вызывает значительное снижение ответов на этанол в обеих группах животных. У предпочитающих алкоголь крыс МТЕР в этой же дозе также вызывал седацию, хотя редуцировал реакции на алкоголь при меньших дозах. Длительное введение МТЕР (2 мг/кг/день) вызывало значительное сокращение потребления этанола FH крысами, что оценивалось в тесте свободного выбора из 2-х бутылок, содержащих воду или раствор этанола. При этом повторное введение МТЕР (2 мг/кг, в/б) приводило к значительному снижению экспрессии mPНК, кодирующей NR1 субъединицу NMDA рецептора и GluR2 субъединицу AMPA рецептора в цингулярной коре и существенному уменьшению экспрессии NR1 в пириформной коре, которая является частью обонятельной коры лимбической системы. Хронический МТЕР также вызывал выраженное торможение экспрессии гена mGlu5 наряду с достоверным увеличением экспрессии транспортера дофамина и дофамин-связывающего D2 рецептора в обонятельном бугороке [53].

На мышам-самцах Swiss Webster, у которых через 11 дней после 21-дневной инъекции этанола (1,8 г/кг) оценивали локомоторную активность, уровень потребления алкоголя и показатели глутаматергической нейротрансмиссии, выявлено, что животные с выраженной этанол-индуцированной локомотор-

ной сенситизацией пили алкоголя значительно больше, и у этих же мышей в п. *assumbens* были снижены функция и экспрессия NMDA рецепторов. На основании полученных данных исследователи делают вывод о том, что локомоторная сенситизация, индуцированная алкоголем, и усиление склонности к употреблению этанола связаны с нарушением функции NMDA рецепторов и изменением эффективности синаптической передачи в прилежащем ядре, которое, получая информацию от дофаминовых нейронов вентральной зоны и глутаминовых нейронов префронтальной коры, миндалевидного тела и гиппокампа, обеспечивает анализ сенсорной и эмоциональной информации и формирование поведенческого ответа на мотивирующие раздражители [147].

В экспериментальной работе на мышах линии DBA/2J, которые после 5–6 инъекций этанола (2,2 г/кг, в/б) по характеру двигательной активности были разделены на две группы – с высокой (BC) и низкой поведенческой сенситизацией (HC), показано, что у HC мышей происходит увеличение экспрессии гена, кодирующего NR2A субъединицу NMDA рецептора в нескольких областях мозга по сравнению с контролем. У этих же животных была выявлена более высокая экспрессия гена NR1 субъединицы NMDA рецепторов в прилежащем ядре по сравнению с BC мышами и отмечено увеличение экспрессии NR2A в CA1 нейронах гиппокампа по отношению к контрольным животным. У BC мышей обнаружено увеличение экспрессии гена NR2A в опорном ядре терминального тяжа (*bed nucleus of the stria terminalis*) по сравнению с контролем. На основании этих данных предполагается, что у HC мышей NMDA рецепторы более чувствительны к тормозящему действию этанола, а NR1, NR2A субъединицы NMDA рецептора в определенных участках мозга могут играть важную роль в механизмах развития непереносимости алкоголя [124]. Таким образом вновь видна роль NMDA рецепторов в широком спектре эффектов этанола и различных проявлениях алкогольной зависимости, не связанных с механизмами этиологии и патогенеза.

В других опытах отмечено, что высокое предпочтение алкоголя коррелирует с низким уровнем мРНК NR2A протомера NMDA рецептора в префронтальной коре экспериментальных животных [114].

В работах по оценке эффектов действия алкоголя и экспрессии генов, связанных с глутаматергической нейромедиацией, выявлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью (A3) увеличена экспрессия гена *GRIA4*, кодирующего *GluA4* субъединицу AMPA рецептора, гена *GRIK3* для *GluR7* субъединицы каинатных рецепторов, генов *GRM3* и *GRM4*, кодирующих соответствующие метаботропные рецепторы – *mGluR3* и *mGluR4*, и гена *GRIN2D* для *GluN2D* субъединицы NMDA рецепторов. При этом показано, что в гиппокампе экспрессия гена *GRIN2B*, кодирующего *GluN2B* субъединицу NMDA рецептора, повышена и у пациентов с A3, и у пациентов с зависимостью от кокаина, на основании чего высказывается предположение, что *GluN2B* субъединица NMDA рецепторов может быть причастна к общему механизму развития зависимости от разных ПАВ [62].

В исследовании *post mortem* пациентов с АЗ выявлено, что в зубчатой извилине гиппокампа, значительно увеличен уровень мРНК двух типов субъединиц AMPA рецепторов – GluA2 и GluA3, трех типов субъединиц каинатных рецепторов – GluK2, GluK3 и GluK5 и пяти типов субъединиц NMDA рецепторов – GluN1, GluN2A, GluN2C, GluN2D, GluN3A. Наряду с этим, установлено увеличение мРНК для субъединицы GluN3A NMDA рецептора в орбитофронтальной коре, тогда как в дорсолатеральной префронтальной коре не наблюдалось никаких различий в уровнях мРНК. Исследователи делают вывод, что злоупотребление алкоголем связано с изменением экспрессии генов, кодирующих глутаматные рецепторы, в отдельных областях мозга [81].

Наряду с этим установлена высокая чувствительность пирамидальных нейронов инфраламбической коры к хронической алкогольной интоксикации, что проявляется в выраженном снижении количества метаботропных глутаматных рецепторов 2 подтипа (mGluR2). Кроме этого, в прилежащем ядре крыс с экспериментальной «алкогольной зависимостью» отмечается снижение уровня внеклеточного глутамата и отсутствие ответа на действие агониста пресинаптических ауторецепторов mGluR(2/3) подтипов. Также показано значительное снижение mGluR2 транскриптов в передней поясной коре у пациентов с АЗ по сравнению с контролем. Предполагается, что дефицит mGluR2 у человека и грызунов в прилежащем ядре и инфраламбической коре может быть связан с патофизиологическими механизмами АЗ, в частности с риском срывов и рецидивов заболевания, а нормализация функции mGluR2-рецепторов в соответствующих структурах мозга может иметь определенное терапевтическое значение [113].

В работах по идентификации генов, которые могут быть связаны с самовыведением алкоголя животными, в префронтальной коре крыс линии Вистар выявлена положительная корреляция между употреблением этанола и экспрессией генов, кодирующих GluR1 тип ионотропных AMPA рецепторов, наряду с рецепторами других медиаторов – ГАМК(A) α5, ГАМК(B1), 5-HT(3A), α-адренорецепторами. Найдены также отрицательные корреляции с экспрессией генов NR2A субъединицы NMDA рецептора в гиппокампе и миндалине, глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, положительная корреляция с экспрессией гена серотонинового рецептора 5-HT (2C) в миндалине [133].

У пациентов с АЗ мужского пола в базолатеральной миндалине обнаружено изменение состава AMPA рецепторов за счет снижения экспрессии GluR2 субъединицы наряду со снижением экспрессии транспортеров возбуждающих аминокислот – GLAST и GLT-1. Признается, что подобные изменения в базолатеральной миндалине могут увеличивать тонус глутаматергической системы и способствовать нейродегенеративным процессам, а также активации ассоциативных воспоминаний и тревоги, которые побуждают к поиску наркотика и развитию рецидивов болезни [89].

В других работах установлено, что этанол вызывает изменение эффективности функционирования синапсов в виде долговременной потенциации (LTP), которая может быть опосредована встраиванием субъединиц AMPA рецепторов в синаптические мембраны. В частности выявлено, что неоднократная алкоголизация, а также циклы чрезмерного употребления этанола и его отнятия вызывают длительное увеличение синаптической локализации GluR1 и GluR2 субъединиц AMPA рецепторов в дорсомедиальном стриатуме. Сообщается, что ингибирование AMPA рецепторов в этом отделе мозга ослабляет самовведение этанола [165].

В других исследованиях показано повышение чувствительности NMDA рецепторов при длительной алкоголизации, что связывают с изменением их структуры и увеличением количества, особенно NR1 и NR2B подтипов этих рецепторов [119; 120]. Предполагается, что NR2B субъединицы NMDA рецептора играют существенную роль в развитии зависимости от алкоголя и доказываются значение NR2B-антагонистов в терапии алкоголизма.

В экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro* обнаружено повышение уровней мРНК и белка NR2A и NR2B типов субъединиц в ответ на длительное действие алкоголя. Особенно увеличивалась экспрессия субъединицы NR2B в гиппокампе и корковых нейронах после 3 дней введения этанола. Так как для NR2B-содержащих рецепторов характерно увеличение кальциевой проводимости, чувствительности к агонистам и относительно медленное закрытие NMDA ионных каналов, то выявленные изменения могут лежать в основе расширенной активации NMDA рецепторов после долгого воздействия этанола. Тестирование селективного антагониста NR2B субъединицы NMDA рецептора в культуре корковых нейронов крыс, предварительно контактирующих с этанолом с перерывами на 3 дня, выявило, что эти соединения снижают нейротоксический эффект отмены этанола, что может подчеркивать роль NR2B субъединицы в развитии синдрома отмены алкоголя [119]. Хроническое воздействие этанола как *in vivo*, так и *in vitro* повышает экспрессию генов NR1 и NR2B субъединиц NMDA рецепторов и увеличивает количество этих белков [21].

В работах по изучению вовлеченности глутаматных рецепторов в механизмы действия алкоголя был обнаружен всплеск синхронизации в NMDA рецепторах и увеличение коэффициента NMDA/AMPA в нейронах медиальной префронтальной коры крыс сразу после последнего воздействия этанола и спустя одну неделю. При этом, после последнего приема алкоголя было выявлено значительное увеличение экспрессии NR1 и NR2B протомеров NMDA рецептора, которое нивелировалось через одну неделю, но при этом отмечалось постоянное увеличение синаптических NMDA-токов [162].

Результаты других исследований подтвердили, что этанол-индуцированное изменение синаптической пластичности, проявляющееся в усилении глутаматергической передачи, связано с повышением активности именно NR2B-NMDA

рецепторов, но не NR2A, и является регион-селективным – отмечается в дорсомедиальном, но не в дорсолатеральном стриатуме. Наряду с этим в работе показано, что этанол влияет на деятельность NMDA рецепторов постепенно и эффект накапливается со временем [167].

В экспериментах по изучению экспрессии NMDA рецепторов после 2 форм воздействия этанола на культуру корковых нейронов – хронического (ХЭ) или длительного периодического воздействия этанола (ХПЭ), также отмечено значительное увеличение количества мРНК, кодирующей NR2B субъединицу, без изменения уровней мРНК и белка NR1. ХПЭ вызывало сравнительно высокий рост количества белка NR2B, и это был единственный устойчивый рост после длительного отнятия этанола. Результаты работы показывают, что режим ХПЭ имеет более выраженный эффект на экспрессию NR2B субъединиц, чем хроническое воздействие этанола [149], что имеет важное значение для понимания регуляции экспрессии этих генов в условиях реального потребления алкоголя как пациентами с АЗ, так и индивидуумами на стадии развития злоупотребления алкоголем.

При изучении сигнальных путей, участвующих в регуляции транскрипции гена, кодирующего NR2B субъединицу NMDA рецептора, было установлено значение CREB (cAMP response element-binding protein) в этанол-индуцированном увеличении экспрессии гена для этой субъединицы [139].

Установлено, что белковый фактор транскрипции, являющийся продуктом раннего гена CREB, играет значительную роль в механизмах регуляции транскрипции значительного числа генов [110] в нейрональной пластичности, формировании долговременной памяти [178], выживании нейронов и процессах нейродегенерации [104], доказывається вовлеченность CREB в молекулярные механизмы зависимости от ПАВ [27; 44].

Активируется CREB посредством фосфорилирования при участии проникающей в ядро цАМФ-зависимой протеинкиназы. Фосфорилированный CREB, соединяясь с CRE-участком (cAMP response elements) промотора ДНК и коактиватором – CBP-белком (CREB-binding protein), регулирует экспрессию большого числа генов, в частности генов фермента тирозингидроксилазы – ключевого фермента синтеза семейства катехоламинов, раннего гена c-fos, многих нейропептидов, например, энкефалина, соматостатина, кортиколиберина, VGF (nerve growth factor inducible), нейротрофинов, в частности важнейшего нейротрофического фактора мозга BDNF [35] и гена NR2B субъединицы NMDA-рецептора, транскрипционная активность которого увеличивается при воздействии алкоголя [139].

Некоторые белки семейства CREB могут формировать гетеродимеры с компонентами другого важного транскрипционного фактора AP-1 (активирующий протеин-1), т.е. с Fos- или Jun-белками. Результаты исследований, в которых после 5 дней воздействия этанола на культуру нейрональных клеток было отмечено

существенное увеличение транскрипционного фактора AP-1, позволяют заключить, что AP-1, специфически связываясь с ДНК, выступает активным регулятором транскрипции NR2B. Также предполагается, что индуцированное этанолом увеличение экспрессии NR2B может быть следствием изменения нескольких уровней регулирования этого процесса, включая экспрессию протеина AP-1, фосфорилирование CREB и, возможно, реорганизацию димеров, состоящих из разных Fos- и Jun-белков, которые обеспечивают образование функционально активного транскрипционного фактора AP-1 [136]. Имеются данные о важной роли AP-1 транскрипционного фактора и ERK пути в молекулярных механизмах срыва при алкогольной зависимости [137].

Наряду с этим предполагается, что одной из возможных причин повышения экспрессии гена NR2B протомера NMDA рецептора при воздействии этанола может быть эпигенетический механизм деметилирования CpG островков, связанных с регуляцией его транскрипции. Так, изучение возможных молекулярных механизмов повышения экспрессии гена, кодирующего NR2B субъединицу, показало, что хроническое введение этанола вызывает в корковых нейронах эмбриона мыши деметилирование цитозина в островках CpG, которые могут нести ответственность за изменения в экспрессии гена NR2B [107]. Дальнейшее исследование этого процесса позволило установить, что хроническое воздействие алкоголя на взрослых мышей вызывает деметилирование CpG островков в областях (5843–6276) и (6477–6763), тогда как острое введение 25% раствора этанола (3,5 г/кг, в/б) у мышей не вызывало каких-либо изменений в метилировании гена NR2B [106]. Таким образом, предполагается участие островков CpG в регуляции экспрессии гена NR2B при длительном воздействии алкоголя, а в механизме этой регуляции отводится роль реакции деметилирования CpG-специфических мотивов. Обсуждение вопросов эпигенетической регуляции экспрессии генов глутаматных рецепторов под воздействием этанола выходит за рамки настоящего обзора, однако важность этих механизмов очевидна, особенно с учетом комплексных эффектов этанола на многообразные процессы внутриклеточного метаболизма и систем передачи сигнала.

Анализ экспрессии NR1, NR2A и NR2B субъединиц NMDA рецепторов в верхней лобной коре (ВЛК) и первичной моторной коре (ПМК) пациентов с АЗ показал, что количество мРНК для этих субъединиц в исследуемых отделах мозга существенно ниже у пациентов с сопутствующим циррозом печени по сравнению с контролем и алкоголиками без цирроза. При этом анализ ассоциации полиморфного маркера 5-HTTLPR в промоторном регионе гена транспортера серотонина (5-HTT) с эффективностью экспрессии субъединиц NMDA рецептора выявил, что в ВЛК SS-генотип, приводящий к снижению функциональной активности гена 5-HTT и снижению синтеза транспортера серотонина, коррелирует с низкой экспрессией субъединиц NMDA рецепторов у больных алкоголизмом с циррозом печени и более выражено связан с NR1 субъединицей, тогда как в

ПМК SS-генотип был ассоциирован с повышенной экспрессией NR1 и NR2A субъединиц NMDA рецептора у пациентов без цирроза [142]. Вероятно, повышенная чувствительность к токсическому эффекту алкоголя у пациентов с АЗ при наличии цирроза печени может быть возможной причиной обнаруженных различий, особенно с учетом важного вклада NMDA рецепторов в механизмы алкоголь-индуцированной нейротоксичности. Этими же исследователями обнаружено, что имеются отличия в экспрессии мРНК NMDA рецепторов в ВЛК, но не ПМК между пациентами мужского и женского пола [141].

В экспериментах на крысах линии Вистар продемонстрировано, что антагонист NMDA/глицин рецепторов L-701 (7-chloro-4-hydroxy-3-(3-phenoxy)phenylquinolin-2-[1H]-one) блокирует вызванное агонистом каннабиноидных рецепторов WIN [(R)-(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl), pyrrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphthalenylmethanone mesylate] повышение употребления алкоголя животными в период его отнятия, что коррелирует с увеличением уровня транскриптов CNR1 – гена каннабиноидных рецепторов 1 типа в гипоталамусе и полосатом теле, и снижением его экспрессии в миндалине и передней поясной коре. Показано, что WIN также вызывает в миндалине снижение уровня мРНК для NR1 субъединицы NMDA рецептора [20]. В отличие от большинства других рецепторов, активирование NMDA рецепторов и открытие ионного канала зависит от присутствия двух агонистов – глутамата/аспартата и глицина, которые связываются, как описывалось ранее, в двух различных сайтах NMDA рецептора. Глицин в концентрации 0,1 мкМ усиливает ответы NMDA рецептора, увеличивая частоту открывания канала, при полном же отсутствии глицина рецептор не активируется глутаматом [16]. Предполагается, что фармакологическая инактивация глицин-связывающего сайта NMDA рецепторов позволит управлять каннабиноид-индуцированным рецидивом употребления алкоголя, который связан с изменением экспрессии генов CNR1 и NR1 [20].

В исследованиях на трансгенных мышцах с ослабленной экспрессией глицинового транспортера-1 и повышением концентрации глицина во внеклеточном пространстве установлено изменение субъединичной композиции NMDA рецепторов с преобладанием NR1/NR2A-рецепторов, при этом было выявлено снижение количества рецепторов AMPA типа [105]. Также в данной работе было показано, что повышение уровня глицина во внеклеточных пространствах гиппокампа облегчает тоническую активацию и десенситизацию имеющих внесинаптическую локализацию антагонист-предпочитающих NR1/NR2A NMDA рецепторов, и это приводит к усилению эндоцитоза AMPA рецепторов и уменьшению их количества в постсинаптических мембранах.

Изучение эффектов воздействия паров этанола в течение 2-недельного периода на мозг крыс раннего возраста и взрослых животных позволило выявить, что у взрослых крыс в гиппокампе происходит увеличение экспрессии NR1, NR2A и NR2B субъединиц NMDA рецепторов, при отсутствии подобных изменений у

подростков. Через 24 часа и 2 недели после отмены воздействия паров этанола экспрессия NR1 и NR2A субъединиц в гиппокампе взрослых особей вернулась к уровням контроля, а у подростков была снижена. В лобной коре 2 недели воздействия этанола приводили к уменьшению экспрессии NR1 субъединицы и у подростков, и у взрослых, а также у взрослых животных наблюдалось снижение экспрессии NR2A и NR2B субъединиц, величины которых вернулись к контрольному уровню или превысили его через 2 недели после устранения паров этанола. Эти результаты показывают, что субъединичный состав NMDA рецепторов изменяется после длительного воздействия этанола и его отнятия и отличается между подростками и взрослыми. Авторы предполагают, что выявленные различия в субъединичном составе NMDA рецепторов могут быть причиной повышенной уязвимости мозга подростков и предрасполагать их к развитию зависимости от алкоголя [132].

В других работах, посвященных оценке последствий длительного воздействия этанола на уровни мРНК для NR2A субъединиц NMDA рецепторов, не было обнаружено сведений об изменениях транскрипции соответствующего гена в базолатеральной миндалине, как у взрослых крыс-самцов Long-Evans, так и подростков по сравнению с контролем. При этом было выявлено, что хроническое воздействие алкоголя вызывает в базолатеральной миндалине взрослых животных значительное снижение мРНК для ГАМК(A) $\alpha(1)$ рецепторов, глутамат-декарбоксилазы и кортикотропин-релизинг фактора [64].

У крысят, которые в течение 8 дней после рождения подвергались воздействию алкоголя, в 5-месячном возрасте были выявлены значительные нарушения при пространственном обучении, связанном с функцией гиппокампа (тест в водном лабиринте Морриса), которые сопровождались дисфункциональными изменениями экспрессии генов, регулирующих глутаматергическую нейротрансмиссию в гиппокампе. Отмечалась значительная индукция генов субъединиц NMDA рецепторов – NR2A, 2B, 2C и 2D, а также гена везикулярного транспортера глутамата 1 и транспортеров возбуждающих аминокислот 1 и 3. Авторы делают заключение, что перинатальная алкогольная интоксикация меняет пластичность нейронов и нарушает регуляцию экспрессии генов глутаматергической системы, результатом чего является нарушение обучения, связанного с функцией гиппокампа [181].

В центральном ядре миндалины было выявлено существенное влияние хронического воздействия этанола и его 2–8-часового отнятия на глутаматергическую передачу как на пре-, так и постсинаптическом уровнях. При этом отмечено, что однократное введение этанола (44 мМ) более выражено ингибирует нейрональный ответ, опосредованный через постсинаптические NMDA рецепторы в этой структуре мозга у хронически алкоголизированных крыс, чем у неалкоголизированных крыс. Также выявлено, что хроническая алкогольная интоксикация вызывает существенное увеличение уровней мРНК для NR1 и NR2B

субъединиц NMDA рецепторов, по сравнению с контрольными крысами. Через 1 неделю после отнятия алкоголя происходило значительное снижение уровней мРНК для NR1 и NR2B субъединиц, а через 2 недели отнятия они полностью нивелировались. При этом было обнаружено значительное увеличение количества белка NR1 и NR2B субъединиц в центральном ядре миндалина у хронически алкоголизованных крыс, но не после 1- или 2-недельного отнятия. Эти данные показывают, что хроническая алкоголизация вызывает обратимые изменения синаптической функции, экспрессии генов и субъединичного состава NMDA рецепторов в синапсах центрального ядра миндалина [143].

Рядом с синаптическими и экstrasинаптическими глутаматными рецепторами локализованы SK2 каналы, которые входят в группу внутриклеточных лиганд-управляемых ионных каналов и являются кальций-активированными калиевыми каналами малой проводимости, имеющими синаптические функции [17]. Показано, что в гиппокампе и миндалине вхождение ионов Ca^{2+} через NMDA рецепторы приводит к активации SK2 каналов, гиперполяризации мембраны и способствует блокированию NMDA рецепторов магнием, что ограничивает их дальнейшую активацию. Такая SK2-опосредованная отрицательная обратная связь с NMDA рецепторами влияет на стимуляцию долговременной синаптической пластичности [123; 126; 155]. Установлено, что при хронической алкоголизации в гиппокампе мышей наряду с повышением экспрессии NMDA рецепторов происходит снижение экспрессии SK2 каналов. При этом отмечено, что SK2 способствуют алкоголь-индуцированной адаптивной пластичности глутаматергических синапсов, а положительная модуляция SK каналов уменьшает выраженность гипертормозимости, связанной с отнятием алкоголя [117].

Наряду с многочисленными типами субъединиц глутаматных рецепторов всех видов выявлено широкое разнообразие их изоформ, механизмом образования которых может быть альтернативный сплайсинг. Так, каждая из субъединиц NMDA рецептора представлена рядом изоформ, включение которых в состав рецепторов отражается на свойствах ионного канала, его фармакологических характеристиках и ионной чувствительности, например, к ионам Mg^{2+} [156]. В частности, образование множественных изоформ NR1 субъединицы NMDA рецептора является результатом альтернативного сплайсинга, в ходе которого информативные участки первичного транскрипта – экзоны пре-мРНК для NR1, по-разному комбинируясь, могут создавать альтернативные варианты мРНК [69].

Установлено, что NMDA рецепторы, состоящие из субъединиц разных изоформ, обладают разной чувствительностью к алкоголю. Так, изучение коэкспрессии 8 изоформ NR1 субъединицы с каждым из 4 типов NR2 (A-D) субъединиц показало, что все 32 комбинации субъединиц влияют на активированную глутаматом нейротрансдукцию и все рецепторы в некоторой степени тормозятся этанолом (100 мМ). Выявлено, что чувствительность отдельных рекомбинантных рецепторов к этиловому спирту зависит от экспрессии определенного сплайс-варианта NR1

субъединицы, и обнаружено, что рецепторы, содержащие NR1-3 и NR1-4 изоформы являются наименее восприимчивыми к ингибирующему действию этанола. Таким образом, ингибирующие эффекты этанола на NMDA рецепторы могут зависеть от экспрессии альтернативных сплайс-вариантов NR1 субъединицы этих рецепторов [80]. В полосатом теле, но не в коре, гиппокампе или мозжечке у длительно добровольно употребляющих алкоголь животных происходит, наряду с относительным уменьшением соотношения мРНК NR2C/NR2A субъединиц, увеличение мРНК сплайс-варианта NR1 субъединицы, включающего 5 экзон (NR1 + E5). Таким образом, предпочтение и избыточное потребление алкоголя может быть связано не только с увеличением плотности NMDA рецепторов, но и с дифференциальной регуляцией экспрессии генов и альтернативным сплайсингом различных субъединиц этих рецепторов, последствиями которых могут быть изменения состава рецептора и его функции [138]. Как уже отмечалось, функционально активные NMDA рецепторы образуются из NR1 субъединицы в композиции с субъединицами NR2 (A-D)-типов, и эти рецепторы признаются одной из ключевых мишеней для этанола [25; 80; 128]. *In vitro* показано, что длительное воздействие алкоголя увеличивает период полураспада мРНК для NR1. Изучение механизмов модуляции экспрессии NR1, позволило обнаружить в 3'-некодирующей области (3'-UTR) мРНК этой субъединицы цис-регуляторный регион из 156 нуклеотидов, с которым высокоспецифично взаимодействует транс-регуляторный РНК-связывающий белок, влияющий на экспрессию NR1 в корковых нейронах плода мыши. Отмечено, что 3'-UTR связывающая активность значительно повышалась в присутствии этанола и его хроническом воздействии. Одновременно с этим происходило существенное увеличение уровня белка с молекулярной массой 88 кДа, дальнейшее изучение которого позволило установить, что этим белком является β -субъединица α -гликозидазы II (GII β). На основании описанных наблюдений авторы предполагают, что под действием этанола через этот РНК-связывающий протеин (GII β) осуществляется регуляция экспрессии гена субъединицы NR1 NMDA рецептора [25].

В других работах установлено, что генотип алкогольдегидрогеназы-3 может влиять на опосредованную глутаматом нейротрансдукцию через модуляцию, в частности, экспрессии NMDA рецепторов регион-зависимым образом. Эти наблюдения, как считают авторы, имеют значение для повышения эффективности фармакологических вмешательств, направленных на восстановление повреждений головного мозга и, возможно, лечение зависимости от алкоголя [59].

Таким образом, паттерн экспрессии генов, кодирующих разные типы глутаматных рецепторов, изменяется в ответ на острое и хроническое воздействие алкоголя. В частности, под действием этанола в разных отделах мезолимбической системы мозга происходит изменение экспрессии ионотропных NMDA, AMPA, каинатных рецепторов и разных групп метаботропных рецепторов. При этом алкоголь не только изменяет транскрипционную активность генов, коди-

рующих разные рецепторы глутамата и типы структурирующих их субъединиц, но и влияет на образование альтернативных сплайс-вариантов мРНК, на основе которых могут синтезироваться разные изоформы этих субъединиц. В свою очередь, изменения в соотношении и субъединичной композиции глутаматных рецепторов могут отражаться на их свойствах, чувствительности к алкоголю и функциональной активности, что оказывает существенное влияние на эффективность глутаматергической нейротрансмиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, глутаматные рецепторы, как часть нейромедиаторной системы глутамата, являются важным элементом патогенеза алкогольной зависимости. Алкоголь, не являясь их лигандом, активно и разнообразно регулирует и модулирует их функционирование, являясь условным «антагонистом» или «агонистом» при разных режимах введения, дозах и паттерне воздействия. Различные эффекты алкоголя приводят к глубоким физическим изменениям глутаматных рецепторов, их субъединичной структуры и композиции. В процессе длительного употребления алкоголя и на этапе злоупотребления возникают многосторонние комплексные изменения регуляторных систем, связанных с рецепторами глутамата, включая метаболические системы нейрона, пути передачи сигнала и долговременную регуляцию на уровне экспрессии генов и посттрансляционных процессов. Ионотропные рецепторы глутамата (NMDA, AMPA, каинатные) в наибольшей степени связаны с механизмами нейротоксичности и нейропластичности в результате длительного воздействия алкоголя, и их функционирование и генетические особенности могут быть важными в механизмах формирования клинических проявлений алкогольной зависимости: синдрома отмены и срывов, приводящих к рецидиву заболевания. Метаботропные рецепторы и их генетические особенности активно вовлечены в механизмы этиологии алкогольной зависимости на уровне модуляции системы награды. Не исключено, что генетические варианты метаботропных рецепторов вносят важный вклад в формирование генетического риска развития алкогольной зависимости.

Тесное взаимодействие и связь разных типов рецепторов между собой, в том числе и на уровне регуляции экспрессии генов, имеет важное значение в процессе формирования алкогольной зависимости как клинического феномена с динамическим характером развития. Вероятно, в этом случае генетические эффекты проявляются не одновременно при манифесте заболевания, а имеет место последовательный процесс актуализации «фасеток» генетического риска.

Гены глутаматных рецепторов важны для формирования адекватных панелей для целей фармакогенетических исследований с оценкой эффектов препаратов на важнейшие цели терапии алкогольной зависимости: стабилизацию ремиссии и предотвращение рецидивов заболевания. Имеются убедительные доказательства фармакогенетических эффектов генов глутаматной нейромедиаторной

системы как самостоятельно [10], так и во взаимодействии с генами системы дофамина и эндогенной опиоидной системы [11] в отношении эффективности терапии алкогольной зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анохина И.П., Коган Б.М., Маньковская И.В., Решикова Е.В., Станишевская А.В.* Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и путей поиска средств для лечения этих заболеваний // Фармакология и токсикология. – 1990. – №4. – С. 4–9.
2. *Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.* Нарушения глутаматергической трансмиссии в базолатеральном ядре миндалевидного комплекса при формировании алкогольной зависимости // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – №4. – С. 385–397.
3. *Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э.* Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 297 с.
4. *Болдырев А.А.* Функциональные взаимодействия между глутаматными рецепторами разных классов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – №7. – С. 823–829.
5. *Васильева Е.В., Золотарев Ю.А., Ковалев Г.И.* Влияние ноотропных препаратов на метаболитные глутаматные рецепторы мозга мышей BALB/c и C57BL/6 // Нейрохимия. – 2013. – №2. – С. 135–141.
6. *Гурвиц Б.Я.* Иммунофилины: структурно-функциональная гетерогенность // Нейрохимия. – 2000. – №4. – С. 243–258.
7. *Кибитов А.О.* Болезни зависимости от психоактивных веществ как «фармакогенетические» заболевания // Вопросы наркологии. – 2017. – №4-5. – С. 129–152.
8. *Кибитов А.О., Анохина И.П.* Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ // Наркология. – 2016. – №6. – С. 84–104.
9. *Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М.* Модуляция систем ГАМК и глутамата как перспективная фармакологическая мишень патогенетической терапии алкогольной зависимости: возможности фармакогенетического анализа на основе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Вопросы наркологии. – 2018. – №1. – С. 48–86.
10. *Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М.* Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином – модулятором систем ГАМК и глутамата // Вопросы наркологии. – 2018. – №10-11. – С. 101–150.
11. *Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М.* Фармакогенетический анализ эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином: анализ межгенного взаимодействия // Наркология. – 2019. – №3. – С. 33–51.
12. *Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Бураков А.М., Цой-Подосенин М.В., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Кристал Д.* Сравнительная эффективность применения препаратов, влияющих на глутаматергическую нейротрансмиссию, для купирования алкогольного абстинентного синдрома // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – №1. – С. 37–43.
13. *Кухта В.К., Морозкина Т.С., Олецкий Э.И., Таганович А.Д.* Биологическая химия. – 2008. – 688 с.
14. *Раевский К.С., Георгиев В.П.* Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрхимические аспекты. – М.: Медицина, 1986. – 240 с.

15. Романенко О.И., Головки А.И., Шпилея Л.С., Некрасов Ю.А., Головки С.И., Зефиоров С.Ю. Функциональное состояние рецепторов глутамата при воздействиях этанолом // Вопросы медицинской химии. – 1999. – №5. – С. 368–374.
16. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 190 с.
17. Adelman J. P., Maylie J., Sah P. Small-Conductance Ca²⁺-Activated K⁺ Channels: Form and Function // Annual Review of Physiology. – 2012. – Vol. 74. – N1. – P. 245–269.
18. Adrover M.F., Shin J.H., Alvarez V.A. Glutamate and dopamine transmission from midbrain dopamine neurons share similar release properties but are differentially affected by cocaine // J. Neurosci. – 2014. – Vol. 34. – N9. – P. 3183–3192. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.4958-13.2014.
19. Alasmari F., Goodwani S., McCullumsmith R.E., Sari Y. Role of glutamatergic system and mesocorticolimbic circuits in alcohol dependence // Prog. Neurobiol. – 2018. – Vol. 171. – P. 32–49. – doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.10.001.
20. Alén F., Santos A., Moreno-Sanz G., González-Cuevas G., Giné E., Franco-Ruiz L., Navarro M., López-Moreno J.A. Cannabinoid-induced increase in relapse-like drinking is prevented by the blockade of the glycine-binding site of N-methyl-D-aspartate receptors // Neuroscience. – 2009. – Vol. 158. – N2. – P. 465–473.
21. Alfonso-Loeches S., Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2011. – Vol. 48. – N1. – P. 19–47.
22. Allgaier C. Ethanol sensitivity of NMDA receptors // Neurochem. Int. – 2002. – Vol. 41. – N6. – P. 377–382.
23. Amy L., Milton B., Everitt J. The psychological and neurochemical mechanisms of drug memory reconsolidation: Implications for the treatment of addiction // Eur. J. Neurosci. – 2010. – Vol. 31. – N12. – P. 2308–2319.
24. Ango F., Prézeau L., Muller T., Tu J. C., Xiao B., Worley P. F., Pin J. P., Bockaert J., Fagni L. Agonist-independent activation of metabotropic glutamate receptors by the intracellular protein Homer // Nature. – 2001. – Vol. 411. – N6840. – P. 962–965.
25. Anji A., Kumari M. A novel RNA binding protein that interacts with NMDA R1 mRNA: regulation by ethanol // Eur. J. Neurosci. – 2006. – Vol. 23. – N9. – P. 2339–2350.
26. Antonov S.M., Gmiro V.E., Johnson J.W. Binding sites for permeant ions in the channel of NMDA receptors and their effects on channel block // Nature Neurosci. – 1998. – Vol. 1. – N6. – P. 451–461.
27. Asyayed A., Storm D., Diamond I. Ethanol activates cAMP response element-mediated gene expression in select regions of the mouse brain // Brain Res. – 2006. – Vol. 1106. – N1. – P. 63–71.
28. Badanich K.A., Doremus-Fitzwater T.L., Mulholland P.J., Randall P.K., Delpire E., Becker H.C. NR2B-deficient mice are more sensitive to the locomotor stimulant and depressant effects of ethanol // Genes. Brain. Behav. – 2011. – Vol. 10. – N7. – P. 805–816.
29. Bading H., Ginty D.D., Greenberg M.E. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways // Science. – 1993. – Vol. 260. – N5105. – P. 181–186.
30. Bahi A. Viral-mediated knockdown of mGluR7 in the nucleus accumbens mediates excessive alcohol drinking and increased ethanol-elicited conditioned place preference in rats // Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 38. – N11. – P. 2109–2119.
31. Bahi A., Fizia K., Dietz M., Gasparini F., Flor P.J. Pharmacological modulation of mGluR7 with AMN082 and MMPiP exerts specific influences on alcohol consumption and preference in rats // Addict. Biol. – 2012. – Vol. 17. – N2. – P. 235–247.
32. Barria A., Malinow R. NMDA receptor subunit composition controls synaptic plasticity by regulating binding to CaMKII // Neuron. – 2005. – Vol. 48. – N2. – P. 289–301.

33. *Barria A., Malinow R.* Subunit-specific NMDA receptor trafficking to synapse // *Neuron.* – 2002. – Vol. 35. – N2. – P. 345–353.
34. *Bass B.L.* RNA editing by adenosine deaminases that act on RNA // *Annu. Rev. Biochem.* – 2002. – Vol. 71. – P. 817–846.
35. *Belgacem Y.H., Borodinsky L.N.* CREB at the Crossroads of Activity-Dependent Regulation of Nervous System Development and Function. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 1015. – P. 19–39. – doi: 10.1007/978-3-319-62817-2_2.
36. *Bell R.L., Hauser S.R., McClintick J., Rahman S., Edenberg H.J., Szumlinski K.K., McBride W.J.* Ethanol-associated changes in glutamate reward neurocircuitry: a minireview of clinical and preclinical genetic findings // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2016. – Vol. 137. – P. 41–85. – doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.018.
37. *Ben Hamida S., Darcq E., Wang J., Wu S., Phamluong K., Kharazia V., Ron D.* Protein tyrosine phosphatase α in the dorsomedial striatum promotes excessive ethanol-drinking behaviors // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – N 36. – P. 14369–14378.
38. *Bertaso F., Roussignol G., Worley P., Bockaert J., Fagni L., Ango F.* Homer1a-dependent crosstalk between NMDA and metabotropic glutamate receptors in mouse neurons // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – N3. – e9755. – doi: 10.1371/journal.pone.0009755.
39. *Bettler B., Mulle C.* Review: neurotransmitter receptors. II. AMPA and kainate receptors // *Neuropharmacology.* – 1995. – Vol. 34. – N2. – P. 123–139.
40. *Bhandari V., Lim K.L., Pallen C.J.* Physical and functional interactions between receptor-like protein-tyrosine phosphatase α and p59fyn // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – N15. – P. 8691–8698.
41. *Bhave S.V., Snell L.D., Tabakoff B., Hoffman P.L.* Mechanism of ethanol inhibition of NMDA receptor function in primary cultures of cerebral cortical cells // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20. – N5. – P. 34–41.
42. *Burnashev N., Zhou Z., Neher E., Sakmann B.* Fractional calcium currents through recombinant GluR channels of the NMDA, AMPA and kainate receptor subtypes // *J. Physiol.* – 1995. – Vol. 485. – P. 403–418.
43. *Burnett E.J., Chandler L.J., Trantham-Davidson H.* Glutamatergic plasticity and alcohol dependence-induced alterations in reward, affect and cognition // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 65. – P. 309–320. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.012.
44. *Carlezon W.A., Duman R.S., Nestler E.J.* The many faces of CREB // *Trends in Neurosciences.* – 2005. – Vol. 28. – N8. – P. 436–445.
45. *Carta M., Ariwodola O.J., Weiner J.L., Valenzuela C.F.* Alcohol potently inhibits the kainate receptor-dependent excitatory drive of hippocampal interneurons // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – N11. – P. 6813–6818.
46. *Chandler L.J., Sutton G., Norwood D., Summers 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.
47. *Chandrasekar R.* Alcohol and NMDA receptor: current research and future direction // *Front. Mol. Neurosci.* – 2013. – Vol. 6. – P. 14. – doi: 10.3389/fnmol.2013.00014.
48. *Chen Y.C., Holmes A.* Effects of topiramate and other anti-glutamatergic drugs on the acute intoxicating actions of ethanol in mice: modulation by genetic strain and stress // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 34. – N6. – P. 1454–1466. – doi: 10.1038/npp.2008.182.
49. *Choi D.W.* Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent // *Neurosci. Lett.* – 1985. – Vol. 58. – N3. – P. 293–297.
50. *Conley E.C.* The ion channel facts book: extracellular ligand-gated channels // *Cell Calcium.* – 1996. – Vol. 11. – P. 233–239.

51. *Conn P.J., Pin J.P.* Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 205–237.
52. *Correia S.S., Duarte C.B., Faro C.J., Pires E.V., Carvalho A.L.* Protein kinase C gamma associates directly with the GluR4 alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor subunit. Effect on receptor phosphorylation // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – N8. – P. 6307–6313.
53. *Cowen M.S., Djouma E., Lawrence A.J.* The metabotropic glutamate 5 receptor antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine reduces ethanol self-administration in multiple strains of alcohol-preferring rats and regulates olfactory glutamatergic systems // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 315. – N2. – P. 590–600.
54. *Dahchour A., De Witte P.* Effects of acamprosate on excitatory amino acids during multiple ethanol withdrawal periods // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol. 27. – N3. – P. 465–470.
55. *De Witte P.* Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol // *Addict. Behav.* – 2004. – Vol. 29. – N7. – P. 1325–1339.
56. *Derkach V.A., Oh M.C., Guire E.S., Soderling T.R.* Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 8. – N2. – P. 101–113.
57. *Dietrich H., Beck T., Kral H., Clusmann C., Elger E., Schramm J.* Metabotropic glutamate receptors modulate synaptic transmission in the perforant path: pharmacology and localization of two distinct receptors // *Brain. Res.* – 1997. – Vol. 767. – N2. – P. 220–227.
58. *Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.* The glutamate receptor ion channels // *Pharmacol. Rev.* – 1999. – Vol. 51. – N1. – P. 7–61.
59. *Dodd P.R., Foley P.F., Buckley S.T., Eckert A.L., Innes D.J.* Genes and gene expression in the brain of the alcoholic // *Addict. Behav.* – 2004. – Vol. 29. – N7. – P. 1295–1309.
60. *Downing C., Marks M.J., Larson C., Johnson T.E.* The metabotropic glutamate receptor subtype 5 mediates sensitivity to the sedative properties of ethanol // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010. – Vol. 20. – N9. – P. 553–564.
61. *D'Souza M.S.* Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 404. – doi: 10.3389/fnins.2015.00404.
62. *Enoch M.A., Rosser A.A., Zhou Z., Mash D.C., Yuan Q., Goldman D.* Expression of glutamatergic genes in healthy humans across 16 brain regions; altered expression in the hippocampus after chronic exposure to alcohol or cocaine // *Genes. Brain. Behav.* – 2014. – Vol. 13. – N8. – P. 758–768.
63. *Ewald R.C., Cline H.T.* Cloning and Phylogenetic Analysis of NMDA Receptor Subunits NR1, NR2A and NR2B in *Xenopus laevis* Tadpoles // *Front. Mol. Neurosci.* – 2009. – Vol. 2. – P. 4. – doi: 10.3389/neuro.02.004.2009.
64. *Falco A.M., Bergstrom H.C., Bachus S.E., Smith R.F.* Persisting changes in basolateral amygdala mRNAs after chronic ethanol consumption // *Physiol. Behav.* – 2009. – Vol. 96. – N1. – P. 169–173.
65. *Farokhnia M., Browning B.D., Leggio L.* Prospects for pharmacotherapies to treat alcohol use disorder: an update on recent human studies // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 32. – N4. – P. 255–265. – doi: 10.1097/YCO.0000000000000519.
66. *Fischer W., Franke H., Illes P.* Effects of acute ethanol on the Ca²⁺ response to AMPA in cultured rat cortical GABAergic nonpyramidal neurons // *Alcohol. Alcohol.* – 2003. – Vol. 38. – N5. – P. 394–399.
67. *Fitzgerald G.J., Liu H., Morzorati S.L.* Decreased sensitivity of NMDA receptors on dopaminergic neurons from the posterior ventral tegmental area following chronic nondependent alcohol consumption // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2012. – Vol. 36. – N10. – P. 1710–1719. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01762.x.

68. *Flatscher-Bader T., Zuvela N., Landis N., Wilce P.A.* Smoking and alcoholism target genes associated with plasticity and glutamate transmission in the human ventral tegmental area // *Hum. Mol. Genet.* – 2008. – Vol. 17. – N1. – P. 38–51.
69. *Flores-Soto M.E., Chaparro-Huerta V., Escoto-Delgado M., Vazquez-Valls E., González-Castañeda R.E., Beas-Zarate C.* Structure and function of NMDA-type glutamate receptor subunits // *Neurologia.* – 2012. – Vol. 27. – N5. – P. 301–310.
70. *Frandsen A., Schousboe A.* Mobilization of dantrolene-sensitive intracellular calcium pools is involved in the cytotoxicity induced by quisqualate and N-methyl-D-aspartate but not by 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionate and kainate in cultured cerebral cortical neurons // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – N7. – P. 2590–2594.
71. *Goodwani S., Saternos H., Alasmari F., Sari Y.* Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 77. – P. 14–31. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.024.
72. *Goulding S.P., Obara I., Lominac K.D., Gould A.T., Miller B.W., Klugmann M., Szumlinski K.K.* Accumbens Homer2-mediated signaling: a factor contributing to mouse strain differences in alcohol drinking? // *Genes. Brain. Behav.* – 2011. – Vol. 10. – N1. – P. 111–126.
73. *Grueter B.A., Winder D.G.* Metabotropic Glutamate Receptors (mGluRs): Functions // *Encyclopedia for Neuroscience.* – Elsevier, 2009. – P. 795–800.
74. *Gu Z., Liu W., Wei J., Yan Z.* Regulation of N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors by metabotropic glutamate receptor 7 // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – N13. – P. 10265–10275.
75. *Gyetzvai B., Simonyi A., Oros M., Saito M., Smiley J., Vadász C.* mGluR7 genetics and alcohol: intersection yields clues for addiction // *Neurochem. Res.* – 2011. – Vol. 36. – N6. – P. 1087–1100.
76. *Hoffman P.L., Rabe C. S., Grant K. A., Valverius P., Hudspith M., Tabakoff B.* Ethanol and the NMDA receptor // *Alcohol.* – 1990. – Vol. 7. – N3. – P. 229–231.
77. *Hopf F.W.* Do specific NMDA receptor subunits act as gateways for addictive behaviors? // *Genes. Brain. Behav.* – 2017. – Vol. 16. – N1. – P. 118–138. – doi: 10.1111/gbb.12348.
78. *Houamed K.M., Kuijper J.L., Gilbert T.L., Haldeman B.A., O'Hara P.J., Mulvihill E.R., Almers W., Hagen F.S.* Cloning, expression, and gene structure of a G protein-coupled glutamate receptor from rat brain // *Science.* – 1991. – Vol. 252. – P. 1318–1321.
79. *Ivan Ezquerra-Romano I., Lawn W., Krupitsky E., Morgan C.J.A.* Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms // *Neuropharmacology.* – 2018. – Vol. 142. – P. 72–82. – doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.017.
80. *Jin C., Woodward J.J.* Effects of 8 different NR1 splice variants on the ethanol inhibition of recombinant NMDA receptors // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30. – N4. – P. 673–679.
81. *Jin Z., Bhandage A.K., Bazov I., Kononenko O., Bakalkin G., Korpi E.R., Birnir B.* Selective increases of AMPA, NMDA, and kainate receptor subunit mRNAs in the hippocampus and orbitofrontal cortex but not in prefrontal cortex of human alcoholics // *Front. Cell. Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 11. – doi: 10.3389/fncel.2014.00011.
82. *Johnson J.W., Ascher P.* Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons // *Nature.* – 1987. – Vol. 325. – N 6104. – P. 529–531.
83. *Kaniakova M., Krausova B., Vyklicky V., Korinek M., Lichnerova K., Vyklicky L., Horak M.* Key amino acid residues within the third membrane domains of NR1 and NR2 subunits contribute to the regulation of the surface delivery of N-methyl-D-aspartate receptors // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – N. 31. – P. 26423–26434.
84. *Kapasova Z., Szumlinski K.K.* Strain differences in alcohol-induced neurochemical plasticity: a role for accumbens glutamate in alcohol intake // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32. – N4. – P. 617–631.

85. Karlsson R.M., Adermark L., Molander A., Perreau-Lenz S., Singley E., Solomon M., Holmes A., Tanaka K., Lovinger D.M., Spanagel R., Heilig M. Reduced alcohol intake and reward associated with impaired endocannabinoid signaling in mice with a deletion of the glutamate transporter GLAST // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 63. – N2. – P. 181–189. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.027.
86. Kew J.N., Kemp J.A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2005. – Vol. 179. – N1. – P. 4–29.
87. Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3. – N.8. – P. 760–773. – doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
88. Krupitsky E.M., Rudenko A.A., Burakov A.M., Slavina T.Y., Grinenko A.A., Zvartau E.E., Pittman B., Gueorguieva R., Petrakis I.L., Krystal J.H. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2007. – Vol. 31. – N4. – P. 604–611.
89. Kryger R., Wilce P.A. The effects of alcoholism on the human basolateral amygdala // *Neuroscience*. – 2010. – Vol. 167. – N2. – P. 361–371.
90. Krystal J.H., Krupitsky E.M., Neznanova O., Masalov D., Burakov A.M., Didenko T., Romanova T., Tsoy M., Beshpalov A., Slavina T.Y., Grinenko A.A., Petrakis I.L., Pittman B., Gueorguieva R., Zvartau E.E. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients // *American Journal of Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164. – N3. – P. 519–523.
91. Krystal J.H., Petrakis I.L., Trevisan L., D'Souza D.C., Krupitsky E., Schütz C. NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 1003. – P. 176–184.
92. Kunishima N., Shimada Y., Tsuji Y., Sato T., Yamamoto M., Kumasaka T., Nakanishi S., Jingami H., Morikawa K. Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor // *Nature*. – 2000. – Vol. 407. – N6807. – P. 971–977.
93. Kurokawa K., Mizuno K., Shibasaki M., Higashioka M., Oka M., Hirouchi M., Ohkuma S. Acamprosate suppresses ethanol-induced place preference in mice with ethanol physical dependence // *J. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 122. – N4. – P. 289–298.
94. Lainiola M., Hietala L., Linden A.M., Aitta-Aho T. The lack of conditioned place preference, but unaltered stimulatory and ataxic effects of alcohol in mGluR3-KO mice // *J. Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 33. – N7. – P. 855–864. – doi: 10.1177/0269881119844178.
95. Lei S.Z., Zhang D., Abele A.E., Lipton S.A. Blockade of NMDA receptor-mediated mobilization of intracellular Ca²⁺ prevents neurotoxicity // *Brain. Res.* – 1992. – Vol. 598. – N1-2. – P. 196–202.
96. Liu S., Lau L., Wei J., Zhu D., Zou S., Sun H.S., Fu Y., Liu F., Lu Y. Expression of Ca(2+)-permeable AMPA receptor channels primes cell death in transient forebrain ischemia // *Neuron*. – 2004. – Vol. 43. – N1. – P. 43–55.
97. Liu S.J., Cull-Candy S.G. Synaptic activity in calcium-permeable AMPA receptors induces a switch in receptor subtype // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P. 454–458.
98. Longo L.P., Campbell T., Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention // *J. Addict. Dis.* – 2002. – Vol. 21. – N2. – P. 55–64.
99. Lovinger D.M. Alcohols and neurotransmitter gated ion channels: past, present and future // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 1997. – Vol. 356. – N3. – P. 267–282.
100. Lujan R., Nusser Z., Roberts J.D., Shigemoto R., Somogyi P. Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the rat hippocampus // *Eur. J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 8. – N7. – P. 1488–1500.
101. Ma Y.Y., Guo C.Y., Yu P., Lee D.Y., Han J.S., Cui C.L. The role of NR2B containing NMDA receptor in place preference conditioned with morphine and natural reinforcers in rats // *Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 200. – N2. – P. 343–355.

102. Macek T.A., Winder D.G., Gereau R.W.T., Ladd C.O., Conn P.J. Differential involvement of group II and group III mGluRs as autoreceptors at lateral and medial perforant path synapses // *J. Neurophysiol.* – 1996. – Vol. 76. – N6. – P. 3798–3806.
103. Malenka R.C., Nicoll R.A. Long-term potentiation a decade of progress // *Science.* – 1999. – Vol. 285. – N5435. – P. 1870–1874.
104. Mantamadiotis T., Lemberger T., Bleckmann S., Kern H., Kretz O., Martin Villalba A., Tronche F., Kellendonk C., Gau D., Kapfhammer J., Otto C., Schmid W., Schütz G. Disruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 31. – N1. – P. 47–54.
105. Martina M., Turcotte M.E., Halman S. et al. Reduced glycine transporter type 1 leads to major changes in glutamatergic neurotransmission of CA1 hippocampal neurones in mice // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 563. – P. 777–793.
106. Marutha Ravindran C.R., Ticku M.K. Changes in methylation pattern of NMDA receptor NR2B gene in cortical neurons after chronic ethanol treatment in mice // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 2004. – Vol. 121. – N1-2. – P. 19–27. // *Neurochem. Int.* – 2005. – Vol. 46. – N4. – P. 313–327.
107. Mauceri D., Cattabeni F., Di Luca M., Gardoni F. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation drives synapse-associated protein 97 into spines // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – N22. – P. 23813–22821.
108. Mayer M.L., Westbrook G.L., Guthrie P.B. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurons // *Nature.* – 1984. – Vol. 309. – P. 261–263.
109. Mayr B., Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 2. – N8. – P. 599–609.
110. McBain C.J., Mayer M.L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74. – N3. – P. 723–760.
111. McIlhinney R.A., Philipps E., Le Bourdelles B., Grimwood S., Wafford K., Sandhu S., Whiting P. Assembly of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – N4. – P. 865–868.
112. Meinhardt M.W., Hansson A.C., Perreau-Lenz S., Bauder-Wenz C., Stählin O., Heilig M., Harper C., Drescher K.U., Spanagel R., Sommer W.H. Rescue of infralimbic mGluR2 deficit restores control over drug-seeking behavior in alcohol dependence // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – N7. – P. 2794–2806.
113. Michaelides M., Miller M.L., Subrize M., Kim R., Robison L., Hurd Y.L., Wang G.J., Volkow N.D., Thanos P.K. Limbic activation to novel versus familiar food cues predicts food preference and alcohol intake // *Brain Res.* – 2013. – Vol. 28. – N1512. – P. 37–44.
114. Monyer H., Sprengel R., Schoepfer R., Herb A., Higuchi M., Lomeli H., Burnashev N., Sakmann B., Seeburg P. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes // *Science.* – 1992. – Vol. 256. – N5060. – P. 1217–1221.
115. Möykkynen T., Korpi E.R. Acute effects of ethanol on glutamate receptors // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2012. – Vol. 111. – N1. – P. 4–13.
116. Mulholland P.J., Becker H.C., Woodward J.J., Chandler L.J. Small conductance calcium-activated potassium type 2 channels regulate alcohol-associated plasticity of glutamatergic synapses // *Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 69. – N7. – P. 625–632.
117. Naassila M., Pierrefiche O. GluN2B subunit of the NMDA receptor: the keystone of the effects of alcohol during neurodevelopment // *Neurochem. Res.* – 2019. – Vol. 44. – N1. – P. 78–88. – doi: 10.1007/s11064-017-2462-y.
118. Nagy J. The NR2B subtype of NMDA receptor: a potential target for the treatment of alcohol dependence // *Curr. Drug. Targets CNS Neurol. Disord.* – 2004. – Vol. 3. – N3. – P. 169–179.

119. *Nagy J., Kolok S., Boros A., Dezso P.* Role of altered structure and function of NMDA receptors in development of alcohol dependence // *Curr. Neuropharmacol.* – 2005. – Vol. 3. – N4. – P. 281–297.
120. *Nakagawa T.* The biochemistry, ultrastructure and subunit assembly mechanism of AMPA receptors // *Mol. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 161–184.
121. *Nanou E., Kyriakatos A., Kettunen P., E. Manira A.* Separate signalling mechanisms underlie mGluR1 modulation of leak channels and NMDA receptors in the network underlying locomotion // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587. – Iss. 12. – P. 3001–3008.
122. *Ngo-Anh Thu J., Bloodgood B.L., Lin M., Sabatini B.L., Maylie J., Adelman J.P.* SK channels and NMDA receptors form a Ca²⁺-mediated feedback loop in dendritic spines // *Nature Neuroscience.* – 2005. – Vol. 8. – N5. – P. 642–649.
123. *Nona C.N., Li R., Nobrega J.N.* Altered NMDA receptor subunit gene expression in brains of mice showing high vs. low sensitization to ethanol // *Behav. Brain. Res.* – 2014. – Vol. 260. – P. 58–66. – doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.037.
124. *Nowak L., Bregestovski P., Ascher P., Herbet A., Prochiantz A.* Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons // *Nature.* – 1984. – Vol. 307. – N5950. – P. 462–465.
125. *Ohtsuki G., Piochon C., Adelman J.P., Hansel Ch.* SK2 Channel Modulation Contributes to Compartment-Specific Dendritic Plasticity in Cerebellar Purkinje Cells // *Neuron.* – 2012. – Vol. 75. – N1. – P. 108–120.
126. *Ozawa S., Kamiya H., Tsuzuki K.* Glutamate receptors in the mammalian central nervous system // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 54. – N5. – P. 581–618.
127. *Pachernegg S., Strurz-Seebohm N., Hollmann M.* GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies // *Trends. Neurosci.* – 2012. – Vol. 35. – N4. – P. 240–249.
128. *Panchenko V.A., Glasser C.R., Partin K.M., Mayer M.L.* Amino acid substitutions in the pore of rat glutamate receptors at sites influencing block by polyamines // *J. Physiol.* – 1999. – Vol. 520. – N2. – P. 337–357.
129. *Parkitna J.R., Sikora M., Gołda S., Gołembowska K., Bystrowska B., Engblom D., Bilbao A., Przewlocki R.* Novelty-seeking behaviors and the escalation of alcohol drinking after abstinence in mice are controlled by metabotropic glutamate receptor 5 on neurons expressing dopamine D1 receptors // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 73. – N3. – P. 263–270. – doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.019.
130. *Parpura V., Verkhratsky A.* Astroglial amino acid-based transmitter receptors // *Amino Acids.* – 2013. – Vol. 44. – N4. – P. 1151–1158.
131. *Pian J.P., Criado J.R., Milner R., Ehlers C.L.* N-methyl-D-aspartate receptor subunit expression in adult and adolescent brain following chronic ethanol exposure // *Neuroscience.* – 2010. – Vol. 170. – N2. – P. 645–654.
132. *Pickering C., Avesson L., Lindblom J., Liljequist S., Schiöth H.B.* Identification of neurotransmitter receptor genes involved in alcohol self-administration in the rat prefrontal cortex, hippocampus and amygdala // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 31. – N1. – P. 53–64.
133. *Pin J.P., Duvoisin R.* The metabotropic glutamate receptors: structure and functions // *Neuropharmacology.* – 1995. – Vol. 34. – N1. – P. 1–26.
134. *Prisciandaro J.J., Schacht J.P., Prescott A.P., Renshaw P.F., Brown T.R., Anton R.F.* Brain glutamate, GABA, and glutamine levels and associations with recent drinking in treatment-naïve individuals with alcohol use disorder versus light drinkers. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2019. – Vol. 43. – N2. – P. 221–226. – doi: 10.1111/acer.13931.
135. *Qiang M., Ticku MK.* Role of AP-1 in ethanol-induced N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit gene up-regulation in mouse cortical neurons // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 95. – N5. – P. 1332–1341.

136. Radwanska K., Wrobel E., Korkosz A., Rogowski A., Kostowski W., Bienkowski P., Kaczmarek L. Alcohol relapse induced by discrete cues activates components of AP-1 transcription factor and ERK pathway in the rat basolateral and central amygdala // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33. – N8. – P. 1835–1846.
137. Raeder H., Holter S.M., Hartmann A.M., Spanagel R., Moller H.J., Rujescu D. Expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunits and splice variants in an animal model of long-term voluntary alcohol self-administration // *Drug. Alcohol. Depend.* – 2008. – Vol. 96. – N1-2. – P. 16–21.
138. Rani C.S., Qiang M., Ticku M.K. Potential role of cAMP response element-binding protein in ethanol-induced N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit gene transcription in fetal mouse cortical cells // *Mol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 67. – N6. – P. 2126–2136.
139. Ren H., Zhao Y., Dwyer D.S., Peoples R.W. Interactions among positions in the third and fourth Membrane-associated domains at the intersubunit interface of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Forming Sites of alcohol action // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – N33. – P. 27302–27312.
140. Ridge J.P., Ho A.M., Dodd P.R. Sex differences in NMDA receptor expression in human alcoholics // *Alcohol*. – 2009. – Vol. 44. – N6. – P. 594–601.
141. Ridge J.P., Ho A.M., Innes D.J., Dodd P.R. The expression of NMDA receptor subunit mRNA in human chronic alcoholics // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1139. – P. 10–19.
142. Roberto M., Bajo M., Crawford E., Madamba S.G., Siggins G.R. Chronic ethanol exposure and protracted abstinence alter NMDA receptors in central amygdala // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – N5. – P. 988–996.
143. Sari Y., Sreemantula S.N. Neuroimmunophilin GPI-1046 reduces ethanol consumption in part through activation of GLT1 in alcohol-preferring rats // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 227. – P. 327–335.
144. Schroeder J.P., Spanos M., Stevenson J.R., Besheer J., Salling M., Hodge C.W. Cue-induced reinstatement of alcohol-seeking behavior is associated with increased ERK1/2 phosphorylation in specific limbic brain regions: blockade by the mGluR5 antagonist MPEP // *Neuropharmacology*. – 2008. – Vol. 55. – N4. – P. 546–554.
145. Schuckit M.A. A critical review of methods and results in the search for genetic contributors to alcohol sensitivity // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2018. – Vol. 42. – N5. – P. 822–835. – doi: 10.1111/acer.13628.
146. Schumann G., Johann M., Frank J., Preuss U., Dahmen N., Laucht M., Rietschel M., Rujescu D., Lourdusamy A., Clarke T.K., Krause K., Dyer A., Depner M., Wellek S., Treutlein J., Szegedi A., Giegling I., Cichon S., Blomeyer D., Heinz A., Heath S., Lathrop M., Wodarz N., Soyka M., Spanagel R., Mann K. Systematic analysis of glutaminergic neurotransmission genes in alcohol dependence and adolescent risky drinking behavior // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 65. – N7. – P. 826–838. – doi: 10.1001/archpsyc.65.7.826.
147. Serulle Y., Zhang S., Ninan I., Puzzo D., McCarthy M., Khatri L., Arancio O., Ziff E.B. A GluR1-cGKII interaction regulates AMPA receptor trafficking // *Neuron*. – 2007. – Vol. 56. – N4. – P. 670–688.
148. Sheela Rani C.S., Ticku M.K. Comparison of chronic ethanol and chronic intermittent ethanol treatments on the expression of GABA(A) and NMDA receptor subunits // *Alcohol*. – 2006. – Vol. 38. – N2. – P. 89–97.
149. Sobolevsky A.I., Rosconi M.P., Gouaux E. X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor // *Nature*. – 2009. – Vol. 462. – N7274. – P. 745–756.
150. Sommer B., Kohler M., Sprengel R., Seeburg P.M. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels // *Cell*. – 1991. – Vol. 67. – P. 11–20.

151. *Song I., Huganir R.L.* Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity // *Trends Neurosci.* – 2002 – Vol. 25 – N11. – P. 578–588.
152. *Spanagel R.* Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior // *Physiol Rev.* – 2009. – Vol. 89. – N2. – P. 649–705.
153. *Spanagel R., Kiefer F.* Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 29. – N3. – P. 109–115.
154. *Stocker M.* Ca²⁺-activated K⁺ channels: molecular determinants and function of the SK family // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2004. – Vol. 5. – N10. – P. 758–770.
155. *Sucher N.J., Awobuluyi M., Choi Y.B., Lipton S.A.* NMDA receptors: From genes to channels // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1996. – Vol. 17. – N10. – P. 348–355.
156. *Sylantsev S., Savtchenko L. P., Ermolyuk Y., Michaluk P., Rusakov D.A.* Spike-driven glutamate electrodiffusion triggers synaptic potentiation via a homer-dependent mGluR-NMDAR link // *Neuron.* – 2013. – Vol. 77. – N3. – P. 528–541.
157. *Teng H., Cai W., Zhou L., Zhang J., Liu Q., Wang Y., Dai W., Zhao M., Sun Z.* Evolutionary mode and functional divergence of vertebrate NMDA receptor subunit 2 genes // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – N10. – P. 13342.
158. *Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R.* Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – Vol. 62. – N3. – P. 405–496.
159. *Tsai G., Coyle J.T.* The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism // *Annu. Rev. Med.* – 1998. – Vol. 49. – P. 173–184.
160. *Tu J.C., Xiao B., Yuan J.P., Lanahan A.A., Leoffert K., Li M., Linden D.J., Worley P.F.* Homer binds a novel proline-rich motif and links group 1 metabotropic glutamate receptors with IP3 receptors // *Neuron.* – 1998. – Vol. 21. – N4. – P. 717–726.
161. *Tu Y., Kroener S., Abernathy K., Laphis C., Seamans J., Chandler L.J., Woodward J.J.* Ethanol inhibits persistent activity in prefrontal cortical neurons // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – N17. – P. 4765–4775.
162. *Urban N.B., Martinez D.* Neurobiology of addiction: insight from neurochemical imaging // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 35. – N2. – P. 521–541.
163. *Vadasz C., Saito M., Gyetvai B.M., Oros M., Szakall I., Kovacs K.M., Prasad V.V., Toth R.* Glutamate receptor metabotropic 7 is cis-regulated in the mouse brain and modulates alcohol drinking // *Genomics.* – 2007. – Vol. 90. – N6. – P. 690–702.
164. *Wang J., Ben Hamida S., Darq E., Zhu W., Gibb S.L., Lanfranco M.F., Carnicella S., Ron D.* Ethanol-mediated facilitation of AMPA receptor function in the dorsomedial striatum: implications for alcohol drinking behavior // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – N43. – P. 15124–15132.
165. *Wang J., Carnicella S., Phamluong K., Jeanblanc J., Ronesi J.A., Chaudhri N., Janak P.H., Lovinger D.M., Ron D.* Ethanol induces long-term facilitation of NR2B-NMDA receptor activity in the dorsal striatum: implications for alcohol drinking behavior // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – N13. – P. 3593–3602.
166. *Wang J., Lanfranco M.F., Gibb S.L., Ron D.* Ethanol-mediated long-lasting adaptations of the NR2B-containing NMDA receptors in the dorsomedial striatum // *Channels (Austin).* – 2011. – Vol. 5. – N3. – P. 205–209.
167. *Wang J., Lanfranco M.F., Gibb S.L., Yowell Q.V., Carnicella S., Ron D.* Long-lasting adaptations of the NR2B-containing NMDA receptors in the dorsomedial striatum play a crucial role in alcohol consumption and relapse // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30. – N30. – P. 10187–10198.
168. *Wang Y., Salter M.* Regulation of NMDA receptors by tyrosine kinases and phosphatases // *Nature.* – 1994. – Vol. 369. – N6477. – P. 233–235.

169. Washburn M.S., Dingledine R. Block of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors by polyamines and polyamine toxins // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – Vol. 278. – N2. – P. 669–678.
170. Witt E.D. Research on alcohol and adolescent brain development: opportunities and future directions // *Alcohol.* – 2010. – Vol. 44. – N1. – P. 119–124.
171. Worst T.J., Tan J.C., Robertson D.J., Freeman W.M., Hyytia P., Kiiianmaa K., Vrana K.E. Transcriptome analysis of frontal cortex in alcohol-preferring and nonpreferring rats // *J. Neurosci Res.* – 2005. – Vol. 80. – N4. – P. 529–538.
172. Wu H., Nash J.E., Zamorano P., Garner C.C. Interaction of SAP97 with minus-end-directed actin motor myosin VI. Implications for AMPA receptor trafficking // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 30928–30934.
173. Wu P.H., Coultrap S., Browning M.D., Proctor W.R. Correlated changes in NMDA receptor phosphorylation, functional activity, and sedation by chronic ethanol consumption // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 115. – N5. – P. 1112–1122.
174. Yaka R., Tang K.C., Camarini R., Janak P.H., Ron D. Fyn kinase and NR2B-containing NMDA receptors regulate acute ethanol sensitivity but not ethanol intake or conditioned reward // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol. 27. – N11. – P. 1736–1742.
175. Yan H., Li Q., Fleming R., Madison R.D., Wilson W.A., Swartzwelder H.S. Developmental sensitivity of hippocampal interneurons to ethanol: involvement of the hyperpolarization-activated current // *J. Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 101. – N1. – P. 67–83.
176. Yao Y., Harrison C.B., Freddolino P.L., Schulten K., Mayer M.L. Molecular mechanism of ligand recognition by NR3 subtype glutamate receptors // *EMBO J.* – 2008. – Vol. 27. – N15. – P. 2158–2170.
177. Yin J., Del Vecchio M., Zhou H., Tully T. CREB as a memory modulator: induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila* // *Cell.* – 1995. – Vol. 81. – N1. – P. 107–115.
178. Zhu J.J., Qin Y., Zhao M., Van Aelst L., Malinow R. Ras and Rap control AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity // *Cell.* – 2002. – Vol. 110. – N4. – P. 443–455.
179. Zhuo M. Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronic pain // *Mol. Brain.* – 2009. – Vol. 2. – N1. – P. 4.
180. Zink M., Ferbert T., Frank S. T., Seufert P., Gebicke-Haerter P.J., Spanagel R. Perinatal exposure to alcohol disturbs spatial learning and glutamate transmission-related gene expression in the adult hippocampus // *Eur. J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 34. – N3. – P. 457–468.

MOLECULAR MECHANISMS OF ALCOHOL ADDICTION: THE ROLE OF GLUTAMATE RECEPTORS OF THE BRAIN

Kibitov A.O.¹, Kuznetsova M.N.²

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology
National Scientific Research Centre on Addictions
Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Moscow, Russia

Objective of the review: an analysis of current data on the molecular mechanisms of the effects of alcohol on glutamate receptors, including changes in regulatory systems and gene expression.

Glutamate receptors, as part of the neurotransmitter glutamate system, are an essential element in the pathogenesis of alcohol addiction. Alcohol, not being their ligand, actively and variously regulates and modulates their functioning, being a conditional “antagonist” or “agonist” under different modes of administration, doses and patterns of exposure. In the process of long-term alcohol use and at the stage of abuse, there occur multi-sided changes in the regulatory systems associated with glutamate receptors, including the metabolic systems of the neuron, signal transmission pathways and long-term regulation at the level of gene expression and post-translational modifications. Ionotropic glutamate receptors (NMDA, AMPA, kainate) are the most implicated in the mechanisms of neurotoxicity and neuroplasticity due to prolonged exposure to alcohol, and their functioning and genetic characteristics may be important for the mechanisms of clinical manifestations of alcohol addiction, i.e. withdrawal syndrome and drinking slips leading to relapse. Metabotropic receptors and their genetic characteristics are actively involved in etiological mechanisms of alcohol addiction at the level of the reward system modulation. It also is likely that genetic variants of metabotropic glutamate receptors make a significant contribution to the genetic risk for alcohol addiction.

Glutamate receptor genes occupy an important place when establishing adequate panels for pharmacogenetic studies which would evaluate the effects of medications on the most essential targets for alcohol addiction therapy, that is, stabilization of remission and relapse prevention.

Keywords: *alcohol addiction, glutamate, NMDA, AMPA, kainate receptors, metabotropic glutamate receptors, alcohol, gene expression.*