

Нейрофизиологические механизмы рецидивов табакокурения (обзор)

О.А. Суховская^{1,2}, О.Н. Титова², В.Д. Куликов²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Neurophysiological mechanisms of tobacco relapse (review)

O. Sukhovskaya^{1,2}, O. Titova², V. Kulikov²

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² Research Institution of Pulmonology at Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

Заболеваемость и смертность, связанные с употреблением табака, остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения. К сожалению, современные средства фармакотерапии для прекращения курения имеют ограниченную эффективность, и большинство курящих неоднократно возобновляют табакокурение. Для разработки новых лекарственных средств лечения никотиновой зависимости необходимо лучшее понимание нейробиологических и нейрофизиологических механизмов, способствующих рецидиву табакокурения. В обзоре рассмотрены доклинические исследования, направленные на выявление нейротрансмиттерных и нейромодуляторных систем, обеспечивающих рецидив потребления никотина. В доклинических исследованиях была продемонстрирована эффективность регулирования внеклеточных нейротрансмиттеров или активности рецепторов нейротрансмиттеров с помощью антагонистов или агонистов рецепторов (как полных, так и частичных). В частности, было показано, что препарат, который селективно связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, содержащими три $\alpha 4$ - и две $\beta 2$ -субъединицы, снижает поиск никотина у крыс. Показано, что новые фармакологические подходы для ослабления влечения к никотину в моделях на животных в перспективе могут быть использованы для снижения рисков рецидивов никотиновой зависимости у курильщиков.

Ключевые слова: никотиновая зависимость, рецидив табакокурения, нейроадаптация, нейротрансмиттеры, ацетилхолиновые рецепторы

Summary

Morbidity and mortality associated with tobacco use remain a major public health problem. Unfortunately, modern pharmacotherapy for smoking cessation have limited effectiveness, and most smokers repeatedly stop smoking. The better understanding of the neurobiological and neurophysiological mechanisms that contribute to the relapse of smoking is necessary for new drugs for the nicotine addiction treatment. The review examined preclinical studies aimed at identifying neurotransmitter and neuromodulatory systems that provide a relapse of nicotine consumption. In preclinical studies, the efficacy of regulating extracellular neurotransmitters or neurotransmitter receptor activity using antagonists or receptor agonists (both full and partial) has been demonstrated. In particular, it was shown that a drug that selectively binds to acetylcholine receptors containing three $\alpha 4$ - and two $\beta 2$ -subunits reduces the search for nicotine in rats. It was shown that new pharmacological approaches to reduce the craving for nicotine in animal models can be used in the future to reduce the risks of relapse of nicotine addiction in smokers.

Keywords: nicotine addiction, relapse of tobacco smoking, neuroadaptation, neurotransmitters, acetylcholine receptors

Последовательная борьба в России с табакокурением (ТК) привела к тому, что потребление табака снизилось среди взрослого населения с 39,1% в 2009 г. до 30,3% в 2016 г., однако продолжают курить более 30 млн россиян, более 70% из них хотели бы бросить курить и предпринимали неоднократные попытки для этого (GATS, 2016) [1, 2]. Проведенное в Российской Федерации под эгидой ВОЗ исследование показало, что у большинства лиц, систематически потребляющих табак, развивается никотиновая зависимость (НЗ), и им удается самостоятельно отказаться от курения с помощью «силы воли» только в редких случаях (3–10%) [1, 2]. Кроме того, в стране увеличивается потребление электронных сигарет и других способов потребления никотина (электронные средства доставки никотина — ЭСДН, кальян и т.п.) [3, 4].

ТК остается одной из основных причин предотвратимой смертности в Российской Федерации [5, 6]. К сожалению, даже после отказа от ТК у многих экс-курятников возникают рецидивы ТК, что обуславливает необходимость разработки новых и более эффективных фармакотерапевтических средств для лечения никотиновой зависимости (НЗ) и видов помощи для отказа от ТК.

Целью статьи является обзор научных исследований нейробиологических и нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе рецидивов табакокурения.

подавляющее большинство исследований табакокурения сосредоточено, главным образом, на никотине, хотя более поздние исследования изучают роль и других компонентов табака и продуктов распада никотина [7–9]. Основной моделью никотиновой зависимости (НЗ) на животных, имитирующей добровольное употребление табака людьми, считается самоуправление животными в эксперименте поступления никотина [10, 11]. Внутривенное введение животным никотина обеспечивает быстрый рост концентрации никотина в крови и быстрое поступление никотина в мозг, что имитирует аналогичное поступление никотина в организм человека при ТК. Прогностическая значимость таких моделей при оценке эффективности препаратов для прекращения ТК представляется достаточно высокой. Например, все три одобренных препарата для лечения НЗ (варениклин, никотинзаместительная терапия и бупропион) снижали уровень самостоятельного введения никотина в эксперименте на животных [12].

Те же самые стимулы, которые вызывают рецидив ТК у людей (например, стресс), используются для изучения никотинпоискового поведения у грызунов. Однако, несмотря на сильное влияние лекарственных средств на снижение потребления никотина у крыс, эффективность фармакотерапии (варениклина, бу-

пропиона) для долгосрочного воздержания остается недостаточно высокой, и есть категория курящих, которые не могут отказаться от ТК даже при применении лекарственных средств (никотинзаместительной терапии, варениклина, бупропиона, цитизина) [13, 14].

Для понимания механизмов никотиновой зависимости было проведено несколько исследований никотин-опосредованных нейрофизиологических изменений *in vitro*.

Известно, что никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs) в дофаминовой системе прилежащего ядра (*nucleus accumbens* — NA) играют ключевую роль в формировании и поддержании НЗ, и активация nAChRs в других областях мозга (*corpus amygdaloideum* — CA, *hippocampus*, *cortex prefrontalis* — PFC) влияет на прием никотина [15, 16]. Ранние исследования в электрофизиологии были сосредоточены на никотин-опосредованной синаптической пластичности в гиппокампе и в вентральной области покрышки (*ventral tegmental area* — VTA). В последующие годы были выявлены процессы усиления никотином передачи сигнала для выброса дофамина в пределах NA. Многие из электрофизиологических и электрохимических исследований были проведены с использованием острого, единичного воздействия никотина, чтобы обеспечить ключевое понимание механизмов, лежащих в основе этих явлений. Все чаще в исследованиях *in vitro* последних лет стали использовать повторное воздействие никотина — модель, которая более точно отражает ТК у людей, особенно механизмы отмены никотина [12, 17, 18].

Доказано, что для развития НЗ у грызунов необходимо и достаточно хронического воздействия никотина на nAChRs нейронов, расположенных в VTA. В нескольких электрофизиологических исследованиях были изучены механизмы, посредством которых VTA nAChRs опосредуют активность нейронов и передачу сигналов в мезолимбической дофаминовой системе. Два типа разрядов: тонизирующие 3–7 Гц и вспышки 15–20 Гц были использованы для стимуляции выброса дофамина нейронами VTA. Установлено, что взрывное включение нейронов VTA (как при вспышках) играет решающую роль в поведении, связанном с употреблением никотина и его поиском [19]. Было показано, что присутствие никотина усиливает импульсный выброс дофамина нейронами VTA, этот эффект не наблюдался у мутантных мышей без экспрессии субъединицы $\beta 2^*nAChR$. Роль $\alpha 7^*nAChR$ в вызванном никотином выбросе дофамина является более сложной. Не обнаружено различий в индуцированном никотином выбросе дофамина нейронами VTA между мышами, лишенными $\alpha 7^*nAChR$ и контрольными животными. Появление как ингибирующих, так и усиленных ответов дофамина на никотин наблюдалось и у мышей,

лишенных $\alpha 7$ nAChR. Поэтому было высказано предположение, что $\beta 2^*$ nAChRs играют роль в регуляции возбуждения нейронов для выброса дофамина, тогда как $\alpha 7^*$ nAChRs играют роль в более тонкой настройке реакций нейронов [11].

Помимо активации nAChR воздействие никотина вызывает десенсibilизацию nAChR. Установлено, что $\alpha 7^*$ и $\beta 2^*$ nAChRs десенсibilизируются с разной скоростью. В частности, острое воздействие никотина в концентрациях, которые, как считается, сохраняются в мозге через несколько часов после курения сигарет (20–80 нмоль, нМ), усиливало активный выброс дофамина в VTA, преимущественно десенсibilизируя $\beta 2^*$ nAChRs, и не влияло (или ограниченно десенсibilизировало) пресинаптические $\alpha 7^*$ nAChRs [12]. Показано, что $\alpha 6^*$ nAChRs на нейронах VTA более устойчивы к десенсibilизации, что позволяет продлить деполяризацию дофаминовых клеток никотином [20, 21].

Важно отметить, что концентрации никотина, использованные во многих экспериментах, были выбраны с учетом диапазона никотина в плазме курильщиков (50–500 нМ), при этом концентрации никотина в плазме у курильщика намного выше, чем концентрации никотина в мозге [22]. Инкубация никотина в культивируемых клетках VTA приводит к активации $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs. Аналогично хроническое подкожное воздействие никотина у крыс увеличивает связывание $\alpha 4\beta 2^*$ и $\alpha 7^*$ nAChR в VTA, и активация $\alpha 4^*$ nAChRs в VTA повышает чувствительность ГАМК нейронов [23, 24].

В дополнение к изменению экспрессии nAChR никотин также может изменять профили глутаматных рецепторов в VTA. Применение никотина увеличивает соотношение AMPA/NMDA-рецепторов глутамата, которое, как показано с помощью метода количественной лиганд-связывающей автордиографии, происходит с помощью связывания с рецепторами $\alpha 7^*$, а не $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR [25, 26]. NMDA-рецепторы обеспечивают медленную фазу внутриклеточного входа ионов кальция и связывают глутамат в намного более низких концентрациях, чем AMPA-рецепторы, в то время как AMPA-рецепторы глутамата служат для быстрой возбуждающей передачи в синапсах. Подавление $\alpha 6\beta 2^*$ nAChR при хроническом воздействии никотина в дофаминергических ядрах было в три раза более чувствительным, чем активация $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR. Доза для понижающей регуляции $\alpha 6\beta 2^*$ (35 нМ) примерно в 3 раза ниже, чем значение эффективной дозы для активации $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR (95 нМ) [26, 27].

NA получает прямые дофаминергические сигналы от VTA. Многие из механизмов VTA nAChR также регулируют передачу сигналов дофамина NA, которая, как известно, играет ключевую роль в поведении, связанном с вознаграждением. Например, стимуляция

D1-рецепторов может вызвать фосфорилирование субъединиц глутаматных рецепторов (AMPA и NMDA), тем самым регулируя их поверхностную экспрессию и состав субъединиц [28]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что никотин модулирует высвобождение дофамина в NA и в дорсальном стриатуме через десенсibilизацию nAChR. В исследовании на мышцах с помощью циклической вольтамперометрии быстрого сканирования было продемонстрировано, что подтипы nAChR, которые в основном регулируют передачу дофамина, зависят от $\alpha 5$ -субъединиц в дорсальном стриатуме, в то время как в ядре NA требуются $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$ -nAChR. Эти данные показывают различные популяции nAChR, которые управляют передачей дофамина в ядре NA по сравнению с дорсальным стриатумом. Кроме того, они указывают, что $\alpha 5$ -субъединицы имеют решающее значение для регуляции передачи дофамина $\alpha 4\beta 2^*$ nAChRs в области полосатого тела, связанной с привычными реакциями (дорсальный стриатум) [25, 29].

Приблизительно 50% nAChRs, экспрессирующихся на дофаминовых нейронах в полосатом теле (Striatum), относятся к подтипу $\alpha 6\alpha 4\beta 3\beta 2$. Данные свидетельствуют о том, что $\alpha 6^*$ nAChR важен для выброса дофамина в стриатуме и поведения, связанного с никотином [30, 31]. В частности, α -конотоксин-III (ингибитор nAChR) снижал мотивацию к самостоятельному введению никотина в эксперименте [12]. В дополнение к этим эффектам никотина он также увеличивал уровни внеклеточного глутамата в NA. Никотин-индуцированное высвобождение глутамата может происходить независимо от механизмов, связанных с дофамином. Показано, что высвобождение глутамата в NA сенсibilизируется при повторных воздействиях никотина при внутривенном введении [32]. Кроме того, никотин регулирует экспрессию глутаматных рецепторов (GluR): в прилежащем ядре крысы (NA) функция некоторых рецепторов AMPA и NMDA, присутствующих на дофаминергических и глутаматергических нервных окончаниях, может регулироваться в ответ на краткую активацию nAChR. Это происходит даже при очень низких концентрациях никотина и активации нескольких подтипов nAChR. Таким образом, этот динамический контроль холинергической никотиновой системой глутаматергических NMDA- и AMPA-рецепторов играет важную роль, понимание которой может открыть новые и интересные перспективы как в плане объяснения механизмов, лежащих в основе некоторых эффектов никотиновой зависимости, так и в разработке новых лекарств для прекращения курения [33]. Например, активация системы цистин/глутаматного обмена с помощью N-ацетилцистеина ослабляла эффекты, опосредованные mGluR [34]. И в одной из работ было продемонстрировано,

что N-ацетилцистеин уменьшал ежедневное число выкуриваемых сигарет у курящих [35]. Также было показано, что фармакологическое ингибирование GluN2A с помощью 3-хлор-4-фтор-N-4-2-(фенилкарбонил) гидразино-карбонил-бензил-бензолсульфонамида (TCN-201) или GluN2B ифенпродиллом (блокатор NMDA-рецепторов) снизил влечение к никотину. Эти результаты указывают на то, что повышенная активация GluN2A, GluN2B-рецепторов способствует рецидиву потребления никотина [36, 37].

Хроническое введение никотина в высоких дозах усиливает нейрогенез гиппокампа, рост новых нейронов, особенно в области зубчатой извилины гиппокампа (Fascia dentata Hippocampi). Поскольку нейрогенез гиппокампа играет важную роль в обучении и памяти, вызванное никотином его усиление может вносить дополнительный вклад в поддержание зависимости, способствуя усилению ассоциаций между никотином и триггерами закуривания [12].

Кроме того, активация nAChR *in vitro* с использованием ацетилхолина усиливает возбуждающую активность через пресинаптические и постсинаптические механизмы nAChR в гиппокампе, и может блокироваться дофаминовой D1-рецепторной блокадой, что указывает на то, что никотин-индуцированная пластичность гиппокампа требует дофаминергической передачи сигналов [38]. Предполагается, что основную роль в этом играют $\alpha 7^*$ nAChRs, координирующие пре- и постсинаптические активности для индукции глутаматергической синаптической пластичности и воздействия. Направленные на эти рецепторы воздействия могут предотвращать рецидивы потребления никотина [38, 39].

Миндалевидное тело (*corpus amygdaloideum* — CA) изучено не так широко, как гиппокамп, но оно также играет важную роль в механизме никотиновой зависимости, поскольку посылает импульсы в гипоталамус, дорсомедиальный таламус, вентральную область покрышки, т.е. в структуры, связанные с развитием и поддержанием зависимости. Как исследования на животных, так и клинические испытания на людях пока-

зывают, что лекарства, которые изменяют активность никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR), могут влиять на поведение, связанное с настроением и тревогой [40]. Введение никотина активирует миндалину, и этот процесс зависит от активации $\alpha 7^*$ и $\beta 2^*$ nAChRs, и никотин-индуцированное потенцирование в миндалине длится до 72 ч после прекращения приема никотина [12].

Префронтальная кора головного мозга (*cortex prefrontalis* — PFC) также играет роль в рецидивах потребления никотина. Никотин увеличивает порог зависимой пластичности в медиальном отделе PFC, и хроническое введение никотина приводит к повышению уровня $\beta 2^*$ и снижению уровня GluA1 и GluA2/3 в PFC [12, 41].

Таким образом, лекарственные препараты, селективно связывающиеся с $\alpha 4\beta 2^*$ nAChR, содержащими три $\alpha 4$ - и две $\beta 2$ -субъединицы, могут иметь большую эффективность, чем полные и частичные агонисты ацетилхолиновых никотиновых рецепторов [12, 42].

Заключение

Необходимость разработки новых эффективных фармакотерапевтических средств для прекращения потребления табака является актуальной проблемой, учитывая высокую частоту рецидивов табакокурения и потребления никотина. В доклинических исследованиях была продемонстрирована эффективность регулирования внеклеточных нейротрансмиттеров или активности рецепторов нейротрансмиттеров с помощью фармакологических антагонистов или агонистов рецепторов (как полных, так и частичных). В частности, было показано, что препарат, который селективно связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, содержащими три $\alpha 4$ - и две $\beta 2$ -субъединицы, снижает поиск никотина у крыс. Эти исследования демонстрируют новые фармакологические подходы для ослабления влечения к никотину в моделях на животных, и в перспективе могут быть использованы для снижения рисков рецидивов у курильщиков.

Список литературы

1. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: краткий обзор, 2016 г. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/349997/Global_express_int_VOZ-2509.pdf.
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/GATS.doc.
3. Доклад Секретариата Конвенции ВОЗ. Доклад о ходе работы в области мер регулирования и рыночных тенденций, касающихся электронных систем доставки никотина (ЭСДН) и электронных систем доставки продуктов, не являющихся
4. Куликов Н.В. Кальян: риски для здоровья. Медицинский альманс 2015; (2): 88–89 [Kulikov N.V. Hookah: health risks. Medicinskij al'yans 2015; (2): 88–89 (In Russ.)]
5. Суховская О.А., Куликов В.Д. Курение: современное состояние проблемы в РФ. Астма и аллергия 2016; (4): 3–7. [Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Smoking: the current state of the problem in the Russian Federation. Asthma and Allergy 2016; (4): 3–7 (In Russ.)]

6. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Оценка поведенческих факторов риска развития ишемической болезни сердца (обзор литературы). Медицинский альянс 2018; (1): 84–88. [Obrezan A.G., Kulikov N.V. Assessment of behavioral risk factors for coronary heart disease (literature review). Medicinskij al'yans 2018; (1): 84–88. (In Russ.)]
7. Ge L., D'Souza R.S., Oh T. et al. Tobacco Use in Fibromyalgia Is Associated With Cognitive Dysfunction: A Prospective Questionnaire Study. Mayo Clin. Proc. Innov Qual Outcomes. 2019 Feb 26; 3 (1): 78–85. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.002.
8. Ebrahimpour A., Shrestha S., Bonnen M.D. et al. Nicotine Modulates Growth Factors and MicroRNA to Promote Inflammatory and Fibrotic Processes. Pharmacol. Exp Ther. 2019 Feb; 368 (2): 169–178. doi: 10.1124/jpet.118.252650.
9. Hill A., Camacho O.M. A system dynamics modelling approach to assess the impact of launching a new nicotine product on population health outcomes. Regul Toxicol Pharmacol. 2017; (86): 265–278. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.03.012.
10. Goodwin A.K., Hiranita T., Paule M.G. The Reinforcing Effects of Nicotine in Humans and Nonhuman Primates: A Review of Intravenous Self-Administration Evidence and Future Directions for Research. Nicotine Tob Res. 2015; 17 (11): 1297–1310. doi: 10.1093/ntr/ntv002.
11. Rupperecht L.E., Smith T.T., Schassburger R.L. et al. Behavioral mechanisms underlying nicotine reinforcement. Curr. Top Behav. Neurosci. 2015; (24): 19–53. doi: 10.1007/978-3-319-13482-6_2.
12. Schmidt H.D., Rupperecht L.E., Addy N.A. Neurobiological and Neurophysiological Mechanisms Underlying Nicotine Seeking and Smoking Relapse. Mol. Neuropsychiatry 2018; (4): 169–189. doi: 10.1159/00049479997.
13. Anthenelli R.M., Benowitz N.L., West R. et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016; 387 (10037): 2507–2520. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
14. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения. Профилактическая медицина 2015; 18 (5): 70–74. [Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. The combined use of nicotine-containing chewing gum and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation. Profilacticheskaya medicina 2015; 18 (5): 70–74. (In Russ.)]
15. Tanabe J., Regner M., Sakai J. Neuroimaging reward, craving, learning, and cognitive control in substance use disorders: review and implications for treatment. Br. J. Radiol. 2019 Sep; 92(1101): 20180942. doi: 10.1259/bjr.20180942.
16. Kutlu M.G., Gould T.J. Nicotinic modulation of hippocampal cell signaling and associated effects on learning and memory. Physiol. Behav. 2016; (155): 162–171. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.008.
17. Holly E.N., Boyson C.O., Montagud-Romero S. et al. Episodic Social Stress-Escalated Cocaine Self-Administration: Role of Phasic and Tonic Corticotropin Releasing Factor in the Anterior and Posterior Ventral Tegmental Area. J. Neurosci. 2016; 36 (14): 4093–4105. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2232-15.2016.
18. Tiwari R.K., Sharma V., Pandey R.K., Shukla S.S. Nicotine Addiction: Neurobiology and Mechanism. J. Pharmacopuncture 2020 Mar. 31; 23 (1): 1–7. doi: 10.3831/KPI.2020.23.001.
19. Solecki W., Wickham R.J., Behrens S. et al. Differential role of ventral tegmental area acetylcholine and N-methyl-D-aspartate receptors in cocaine-seeking. Neuropharmacology 2013; (75): 9–18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.001.
20. Liu L., Zhao-Shea R., McIntosh J.M., Gardner P.D., Tapper A.R. Nicotine persistently activates ventral tegmental area dopaminergic neurons via nicotinic acetylcholine receptors containing $\alpha 4$ and $\alpha 6$ subunits. Mol. Pharmacol. 2012; 81 (4): 541–548. doi: 10.1124/mol.111.076661.
21. Heath D.Sc. Neurobiological and Neurophysiological Mechanisms Underlying Nicotine Seeking and Smoking Relapse. Mol. Neuropsychiatry 2019 Feb; 4 (4): 169–189. doi: 10.1159/000494799.
22. Smith T.T., Rupperecht L.E., Cwalina S.N. et al. Effects of Monoamine Oxidase Inhibition on the Reinforcing Properties of Low-Dose Nicotine. Neuropsychopharmacology 2016; 41 (9): 2335–2343. doi: 10.1038/npp.2016.36.
23. Ngolab J., Liu L., Zhao-Shea R. et al. Functional Upregulation of $\alpha 4^*$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in VTA GABAergic Neurons Increases Sensitivity to Nicotine Reward. J. Neurosci. 2015; 35 (22): 8570–8578. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4453-14.2015.
24. Henderson B.J., Wall T.R., Henley B.M. et al. Menthol Alone Upregulates Midbrain nAChRs, Alters nAChR Subtype Stoichiometry, Alters Dopamine Neuron Firing Frequency, and Prevents Nicotine Reward. J. Neurosci. 2016; 36 (10): 2957–2974. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4194-15.2016.
25. Perez X.A., McIntosh J.M., Quik M. Long-term nicotine treatment down-regulates $\alpha 6\beta 2^*$ nicotinic receptor expression and function in nucleus accumbens. J. Neurochem. 2013; 127 (6): 762–771. doi: 10.1111/jnc.12442.
26. Marks M.J., Grady S.R., Salminen O. $\alpha 6\beta 2^*$ -subtype nicotinic acetylcholine receptors are more sensitive than $\alpha 4\beta 2^*$ -subtype receptors to regulation by chronic nicotine administration. J. Neurochem. 2014; 130 (2): 185–198. doi: 10.1111/jnc.12721.
27. D'Souza M.S. Neuroscience of nicotine for addiction medicine: novel targets for smoking cessation medications. Prog Brain Res. 2016; 223: 191–214. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.07.008.
28. Kumar A., Foster T.C. Alteration in NMDA Receptor Mediated Glutamatergic Neurotransmission in the Hippocampus During Sensescence. Neurochem. Res. 2019 Jan; 44 (1): 38–48. doi: 10.1007/s11064-018-2634-4.
29. Exley R., McIntosh J.M., Marks M.J. et al. Striatal $\alpha 5$ nicotinic receptor subunit regulates dopamine transmission in dorsal striatum. J. Neurosci. 2012; 32 (7): 2352–2356. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4985-11.2012.
30. Wickham R.J., Solecki W.B., Nunes E.J. et al. Distinct effects of ventral tegmental area NMDA and acetylcholine receptor blockade on conditioned reinforcement produced by food-associated cues. Neuroscience 2015; (301): 384–394. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.021.
31. You S., Li X., Xiong J. et al. α -Conotoxin Tx1B: A Uniquely Selective Ligand for $\alpha 6/\alpha 3\beta 2\beta 3$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Attenuates Nicotine-Induced Conditioned Place Preference in Mice. Mar Drugs 2019 Aug 22; 17 (9): 490. doi: 10.3390/md17090490.
32. Lenoir M., Kiyatkin E.A. Intravenous nicotine injection induces rapid, experience-dependent sensitization of glutamate release in the ventral tegmental area and nucleus accumbens. J. Neurochem. 2013; 127 (4): 541–551. doi: 10.1111/jnc.12450.
33. Marchi M., Grilli M., Pittaluga A.M. Nicotinic modulation of glutamate receptor function at nerve terminal level: a fine-tuning of synaptic signals. Front. Pharmacol. 2015; (6): 89. doi: 10.3389/fphar.2015.00089.
34. Moro F., Orrù A., Marzo C.M. et al. GluR2/3 mediates short-term control of nicotine-seeking by acute systemic N-acetylcysteine. Addict. Biol. 2018; 23 (1): 28–40. doi: 10.1111/adb.12443.
35. McClure E.A., Baker N.L., Gipson C.D. et al. An open-label pilot trial of N-acetylcysteine and varenicline in adult cigarette smokers. Am. J. Drug Alcohol Abuse 2015; 41 (1): 52–56. doi: 10.3109/00952990.2014.933839.
36. Gipson C.D., Reissner K.J., Kupchik Y.M. et al. Reinstatement of nicotine seeking is mediated by glutamatergic plasticity. Proc.

- Natl. Acad. Sci. USA 2013; 110 (22): 9124–9129. doi: 10.1073/pnas.1220591110.
37. *Althobaiti Y.S., Almalki A., Alsaab H. et al.* Pregabalin: Potential for Addiction and a Possible Glutamatergic Mechanism. *Sci Rep.* 2019 Oct 22; 9 (1): 15136. doi: 10.1038/s41598-019-51556-4.
38. *Yakel J.L., Nicotinic A., Nicotine A.Ch.* Receptors in the hippocampal circuit; functional expression and role in synaptic plasticity. *J. Physiol.* 2014; 592 (19): 4147–4153. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273896.
39. *Wright V.L., Georgiou P., Bailey A. et al.* Inhibition of alpha7 nicotinic receptors in the ventral hippocampus selectively attenuates reinstatement of morphine-conditioned place preference and associated changes in AMPA receptor binding. *Addict Biol.* 2019 Jul; 24 (4): 590–603. doi: 10.1111/adb.12624.
40. *Mineur Y.S., Fote G.M.1, Blakeman S. et al.* Multiple Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes in the Mouse Amygdala Regulate Affective Behaviors and Response to Social Stress. *Neuropsychopharmacology* 2016 May; 41 (6): 1579–1587. doi: 10.1038/npp.2015.316.
41. *Pistillo F., Fasoli F., Moretti M. et al.* Chronic nicotine and withdrawal affect glutamatergic but not nicotinic receptor expression in the mesocorticolimbic pathway in a region-specific manner. *Pharmacol. Res.* 2016; (103): 167–176. doi: 10.1016/j.phrs.2015.11.016.
42. *Maurer J.J., Sandager-Nielsen K., Schmidt H.D.* Attenuation of nicotine taking and seeking in rats by the stoichiometry-selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor positive allosteric modulator NS9283. *Psychopharmacology (Berl.)* 2017; 234 (3): 475–484. doi: 10.1007/s00213-016-4475-4477.

Поступила в редакцию 23.01.2020 г.

Сведения об авторах:

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: pulmorg@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-9038;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической и социальной пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; e-mail: vdkulikov@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-9038.