

БИМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

doi: 10.47877/0234-0623_2021_08_52

РЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ: НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИАДДИКТИВНЫХ СРЕДСТВ?

Бортников Н.С.¹, Драволина О.А.¹, Суханов И.М.¹, Куварзин С.Р.²,
Гайнетдинов Р.Р.², Звартау Э.Э.¹

ilia.sukhanov@gmail.com

- ¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана
г. Санкт-Петербург, Россия
- ² Санкт-Петербургский государственный университет
Институт трансляционной биомедицины
г. Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила 29.06.2021

В данном обзоре предпринята попытка систематизировать доказательства участия рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1) в процессах, ведущих от употребления психоактивных веществ (ПАВ) к злоупотреблению и зависимости, а также уязвимости к рецидиву. Эти данные не только улучшают наше понимание механизмов нейрофизиологических (и поведенческих) изменений, вызываемых хроническим употреблением ПАВ, но и могут предложить новые возможности для терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: TAAR1; рецепторы к следовым аминам; сенситизация; самовведение; восстановление; условнорефлекторное предпочтение места; састимулирующая

ВВЕДЕНИЕ

Кроме «классических» моноаминов (МА), таких как дофамин, серотонин, норадреналин, в организме позвоночных в очень низких концентрациях (<10 нг/г) присутствуют и так

Об авторах:

Бортников Никита Сергеевич – аспирант, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Драволина Ольга Андреевна – канд. биол. наук., зав. лабораторией экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Суханов Илья Михайлович – д-р мед. наук, зав. лабораторией фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Куварзин Савелий Ростиславович – мл. науч. сотр. лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины СПбГУ.

Гайнетдинов Рауль Радикович – канд. мед. наук, директор Института трансляционной биомедицины СПбГУ.

Звартау Эдвин Эдуардович – д-р мед. наук, профессор, директор Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

называемые следовые амины (СА) [9]. СА – гетерогенная группа соединений, включающая β-фенилэтиламин, триптамин, тирамин, октопамин и другие [10]. У млекопитающих СА обычно образуются в ходе метаболизма катехоламинов и йодсодержащих гормонов щитовидной железы [21]. В отличие от МА, СА не накапливаются в везикулах и быстро дезаминируются моноаминоксидазой в синаптической щели [21]. Механизм действия СА у позвоночных длительное время оставался неясным. Предполагали, что они являются «фальшивыми нейромедиаторами», модулирующими функцию МА посредством связывания с транспортерами МА, подобно тому как действует амфетамин [9; 21]. Однако в 2001 г. двумя независимыми группами исследователей [10; 11] были открыты рецепторы, ассоциированные с СА (TAAR, trace amine-associated receptors). На сегодняшний день известно 9 подтипов таких рецепторов (TAAR1-9), наиболее изученным из которых является TAAR1 [21].

Экспрессия TAAR1 показана в вентральном и дорсальном стриатуме, префронтальной коре, миндалевидном теле и еще ряде лимбических структур, к которым направляются МА-ергические проекции из вентральной области покрышки среднего мозга (ВОП), черной субстанции, ядер шва, а также различные глутаматергические проекции [21; 23]. Известно, что рецепторы к СА могут модулировать МА- и глутаматергическую нейротрансмиссию в ЦНС [16; 17; 24; 58], однако механизмы регуляции пока малоизучены. Исходя из имеющихся представлений о паттерне экспрессии и функции TAAR1, данные рецепторы являются перспективной терапевтической мишенью в области нейропсихиатрии. В настоящее время в клинических исследованиях находятся уже два вещества, обладающих агонистической активностью по отношению к TAAR1: улотаронт (SEP-363856, SEP-856; Sunovion Pharmaceuticals Inc.; [37]) и ралмитаронт (RO6889450; F. Hoffmann-La Roche Ltd.; [38]). Оба рассматривают в качестве представителей принципиально нового класса препаратов с антипсихотической активностью. Предполагают, что еще одной областью практического применения агонистов TAAR1 могут стать расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ). Целью настоящего обзора является обобщение экспериментальных данных о влиянии активации TAAR1 на различные аспекты процессов и/или явлений, возникающих при употреблении ПАВ и/или имеющих отношение к аддиктивному поведению.

МОДУЛИРОВАНИЕ ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВ

Действие большинства ПАВ, злоупотребление которыми приводит к развитию синдрома зависимости, сопровождается повышением активности дофаминергических структур мезолимбического пути, что на поведенческом уровне проявляется повышением двигательной активности (ДА) [25; 27]. Выключение TAAR1 делает животных более чувствительными к стимулирующему двигательную активность действию амфетамина, метамфетамина и кокаина [3; 29; 51; 60], но не модафинила, кофеина или никотина [49; 53]. Введение кофеина и мода-

финила сопровождалось более выраженным повышением ДА у мышей дикого типа [50], а при введении никотина не было обнаружено определяемых уровнем экспрессии TAAR1 различий в чувствительности к двигательным эффектам [55]. Дополнительные свидетельства, подтверждающие гипотезу о том, что активация TAAR1 способна обратить поведенческие проявления, обусловленные усилением мезолимбической дофаминергической нейротрансдукции, были получены благодаря исследованиям на животных без функционального дофаминового транспортера (DAT-KO), характеризующихся выраженной гипердофаминергией. Введение таким животным агонистов TAAR1 RO5166017 и RO5203648 сопровождалось снижением двигательной гиперактивности [28; 44; 49].

Модулирующая эффекты ПАВ на ДА роль TAAR1 была продемонстрирована с использованием веществ с агонистическим действием по отношению к этим рецепторам (табл. 1).

Важно отметить, что по результатам ряда исследований, представленных в табл. 1, авторы сообщают об отсутствии влияния протестированных соединений на спонтанную ДА животных [44; 45; 46]. Тем не менее имеются отдельные свидетельства того, что фармакологическая активация TAAR1 может сопровождаться общеугнетающим действием [54; 61], что необходимо учитывать при дальнейшем обсуждении эффектов агонистов TAAR1, рассмотренных в данном обзоре.

МОДУЛИРОВАНИЕ ПОДКРЕПЛЯЮЩЕГО И/ИЛИ «НАГРАЖДАЮЩЕГО» ДЕЙСТВИЯ ПАВ

Пристрастие к ПАВ связывают с «награждающими» свойствами этих веществ. Интуитивно понятный термин «награда» часто используют для обозначения процессов ЦНС, которые увеличивают будущую вероятность поведенческой реакции благодаря следующим за ней событиям (например, поведения поиска ПАВ). Более точный термин для этого процесса – «подкрепление», а стимул (в том числе фармакологическое вещество), который увеличивает вероятность поведения, предшествующего его появлению, называется подкрепляющим.

В свою очередь «награда» представляет собой многокомпонентный, гипотетический процесс, который трудно четко идентифицировать или локализовать в определенных нейронных сетях или областях мозга отчасти потому, что он неразрывно связан с процессами самого подкрепления [19]. Ввод термина «награда» определен необходимостью охватить субъективные реакции, имеющие отношение к подкреплению или его последствиям, которые могут ассоциироваться со стимулом при помощи обусловливания. Так, некоторые нейробиологические теории мотивации [7; 8] подчеркивают гедонистические свойства подкрепления, особенно когда нет очевидного дефицита или состояния потребности: например, при потреблении сахара, встрече с новыми объектами, приеме ПАВ.

Таблица 1. Влияние агонистов TAAR1 на вызванную психостимуляторами двигательную активацию

Агонист TAAR1	Доза агониста TAAR1/путь введения	Вид животных	ПАВ	Доза ПАВ/путь введения	Эффекты агониста TAAR1	Ссылки
RO5166017	0,03–0,3 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6	Кокаин	15 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозе 0,3 мг/кг / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 0,3 мг/кг	Revel et al., 2011 [45]
RO5073012	0,01–0,1 мг/кг; п/о	Мыши NMRI	L-687,414 ¹	50 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозе 0,1 мг/кг / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 0,1 мг/кг	Galley et al., 2012 [22]
RO5203648	3–30 мг/кг; п/о	Крысы Wistar	Кокаин	20 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА ²	Revel et al., 2012 [46]
	1–10 мг/кг; п/о	Крысы Wistar	Кокаин	20 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозе 10 мг/кг / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 10 мг/кг	
	0,3–10 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6J	Кокаин	20 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозах 1–3 мг/кг / ↓ спонтанную ДА в дозах 0,3–3 мг/кг	
	0,01–0,1 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6J	L-687,414 ¹	50 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозах 0,03–0,1 мг/кг / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 0,1 мг/кг	
	3–30 мг/кг; п/о	Крысы Wistar	d-амфетамин	1,8 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозе 30 мг/кг / ↑ спонтанную ДА в дозе 30 мг/кг	
	1–10 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6J	d-амфетамин	2 мг/кг; в/б	Нет эффекта	
	1,67–5 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Метамфетамин	0,75 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозах 1,67–5 мг/кг / нет эффекта на спонтанную ДА ²	Cotter et al., 2015 [14]

ВОПРОСЫ НАРКОЛОГИИ • № 8 (203) • 2021

Агонист TAAR1	Доза агониста TAAR1/путь введения	Вид животных	ПАВ	Доза ПАВ/путь введения	Эффекты агониста TAAR1	Ссылки
RO5256390	0,3–3 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6	Кокаин	20 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 3 мг/кг	Revel et al., 2013 [47]
	0,03–3 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6	Фенциклидин	3,2 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 1 мг/кг	
	0,01–1 мг/кг; п/о	Мыши NMRI	L-687,414 ¹	50 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА / ↓ спонтанную ДА в дозе 1 мг/кг	
RO5263397	0,3–3 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6	Кокаин	20 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозе 3 мг/кг / ↓ спонтанную ДА в дозе 3 мг/кг	Revel et al., 2013 [47]
	0,003–1 мг/кг; п/о	Мыши C57BL/6	Фенциклидин	3,2 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозах 0,01–1 мг/кг / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 1 мг/кг	
	0,00003–1 мг/кг; п/о	Мыши NMRI	L-687,414 ¹	50 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозах 0,003–1 мг/кг / ↓ спонтанную ДА в дозе 1 мг/кг	
	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Метамфетамин	0,32–3,2 мг/кг; в/б	Нет эффекта на вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА	Jing et al., 2014 [26]
	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин	15 мг/кг; в/б	Нет эффекта на вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА / нет эффекта на спонтанную ДА в дозе 1–10 мг/кг	Thorn et al., 2014A [58]
	10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин	3,2–32 мг/кг; в/б	Нет эффекта на вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА	
	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Никотин	0,1–1 мг/кг; в/б	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА в дозе 10 мг/кг	Liu et al., 2018 [35]
	1–10 мг/кг; в/б	Крысы Wistar	Никотин	0,4 мг/кг; п/к	↓ вызванную ПАВ активацию горизонтальной ДА / ↓ только вертикальный компонент спонтанной ДА в дозах 6–10 мг/кг	Sukhanov et al., 2018, 2019 [53; 54]

Примечание: ¹ – (3R,4R)-3-amino-1-hydroxy-4-methyl-2-pyrrolidone (L-687,414), селективный антагонист глицинового сайта глутаматного рецептора NMDA-подтипа; ² – в статье не приведены результаты статистической обработки результатов; ↓ – снижает; ↑ – увеличивает.

Экспериментальные модели самовведения, в которых согласно классическому определению феномена подкрепления получение ПАВ следует практически сразу же за выполнением определенной поведенческой реакции (например, нажатия на педаль), приблизительно соответствуют поведению потребления наркотиков человеком в «естественных» условиях и делают возможным применение принципа положительного подкрепления при анализе различных форм аддиктивного поведения [2; 39].

Агонисты TAAR1 подавляют реакцию внутривенного самовведения (PBC) различных ПАВ (табл. 2). При выработке самовведения используют диапазон «разовых» доз ПАВ, кривая зависимости «доза-эффект» для которых имеет куполообразную форму. Восходящая часть этой кривой отражает прогрессивное нарастание и достижение пороговой дозы вещества, требуемой для активации зон «награды» мозга, в результате чего оперантная реакция подкрепляется. Дозы, превышающие оптимальную дозу, поддерживающую самовведение, обладают либо неспецифическим действием, препятствующим совершению оперантной реакции, либо вызывают состояние интоксикации, что проявляется в появлении нисходящей части кривой. Действие агонистов TAAR1 на самовведение ПАВ проявляется в характерном сдвиге кривой вниз (кокаин: [41; 57]; метамфетамин: [26; 43]; морфин: [32]; никотин: [35]). Подобный сдвиг кривой наблюдают как в случае косвенного функционального антагонизма действию ПАВ, так и при физиологически однонаправленном действии веществ. Например, введение никотина непосредственно перед экспериментальной сессией значительно снижает самовведение никотина [13; 28]. Это особенно важно учитывать при анализе действия агонистов TAAR1 на самовведение метамфетамина, так как TAAR1 являются мишенью его действия [10; 11].

При обсуждении результатов большинства исследований ослабление самовведения рассматривают как подтверждение роли TAAR1 в модулировании «награждающих» и/или подкрепляющих свойств ПАВ. Считают, что PBC при низких требованиях к ответу напрямую контролируется подкрепляющими свойствами ПАВ, а выполнение оперантной реакции, приводящей к получению дозы ПАВ в экспериментальных условиях, требует определенного набора двигательных навыков [18]. Доказать, что наблюдаемый при введении агонистов TAAR1 сдвиг вниз кривой зависимости «доза-эффект» не связан с нарушением оперантного поведения, довольно проблематично. Частота ответов на/в дополнительное устройство – педаль или отверстие, ответы на/в которое не подкрепляются, но регистрируются с целью выявить неспецифическое действие веществ, – часто слишком низка для того, чтобы угнетающий эффект мог быть обнаружен (например, [57]). Контрольные эксперименты с альтернативным подкреплением (например, пищей) информативны только в случае использования режима подкрепления с точностью воспроизводящего условия подкрепления при самовведении ПАВ. Так, например, вводимые для предотвращения передозировки паузы (*time-outs*) после инфузии ПАВ способны существенным образом изменять паттерн ответа и, как следствие, чувствительность поведения к действию веществ (неопубликованные результаты).

Таблица 2. Влияние агонистов TAAR1 на выработку и поддержание реакции внутривенного самовведения (PBC), а также восстановление угашенной PBC ПАВ

Агонист TAAR1	Доза агониста TAAR1 / путь введения	Вид животных	PBC					Ссылки	
			ПАВ	Доза ПАВ	Режим подкрепл. / длит. сессии	Эффекты агониста TAAR1	Режим / тип подкрепл.		Эффекты агониста TAAR1
R05166017	5,6–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Никотин	0,003–0,1 мг/кг/инф	FR1 TO 30 с	↓ поддержанию PBC в дозах 5,6–10 мг/кг и восстановлению угашенной PBC, вызванному предьявлением стимулов, ассоциированных с ПАВ, или «запускающим» (<i>priming</i>) введением ПАВ, в дозе 10 мг/кг	–	Liu et al., 2018 [35]	
	10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин	0,5 мг/кг/инф	FR5 TO 30 с	↓ восстановлению угашенной PBC, вызванному введением йохимбина	–	Liu et al., 2020 [31]	
	3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Кокаин	0,5 мг/кг/инф	FR1 TO 30 с	↓ поддержанию PBC	–	Revel et al., 2012 [46]	
R05203648	3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Кокаин	0,5 мг/кг/инф	FR3	↓ восстановлению угашенной PBC, вызванному предьявлением обстановочных стимулов, ассоциированных с ПАВ, или «запускающим» (<i>priming</i>) введением ПАВ	FR1 / пищ. pellets со вкусом шоколада	Нет эффекта	Pei et al., 2014 [41]
	3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Кокаин	0,5 мг/кг/инф	PR ³	↓ оперантное поведение, замедляя получение каждого последующего подкрепления	PR / пищ. pellets со вкусом шоколада	↑ мотивационных свойств пищи	Pei et al., 2015 [42]
	3–6 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Кокаин	0,03–1 мг/кг/инф	FR1	↓ поддержанию PBC	–	–	Cotter et al., 2015 [14]
	3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Метамфетамин	0,05 мг/кг/инф	FR1 TO 20 с	↓ поддержанию PBC	FR1 / 0,1% раствор сахараина	Нет эффекта	

Агонист TAAR1	Доза агониста TAAR1 / путь введения	Вид животных	РВС						Контрольные эксперименты		Ссылки
			ПАВ	Доза ПАВ	Режим подкрепл. / длит. сессии	Эффекты агониста TAAR1	Режим / тип подкрепл.	Эффекты агониста TAAR1			
R05256390	3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Кокаин	0,5 мг/кг/инф	FR3	↓ восстановление угашенной РВС, вызванному предьявлением обстановка-ных стимулов, ассоциированных с ПАВ	FR1 / пищевые pellets со вкусом шоколада	↓ операнное пове-дение в дозе 10 мг/кг	–	Pei et al., 2014 [41]	
			Кокаин	0,03–1 мг/кг/инф	FR1	↓ поддержанию РВС	–	–	–	Pei et al., 2015 [42]	
			Метамфе-тамин	0,01–0,1 мг/кг/инф	FR2 TO30 с	↓ поддержанию РВС в дозе 3,2 мг/кг и восстановлению угашенной РВС, вызванному предьявлением стимулов, ассоциированных с ПАВ, или «запуска-ющим» (priming) введением ПАВ в дозах 3,2–5,6 мг/кг	FR2 TO30 с / pellets со сладким вкусом	Нет эф-фекта	–	Jing et al., 2014 [26]	
R05263397	1–5,6 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин	0,75 мг/кг/инф	FR5 TO30 с	↓ восстановление угашенной РВС, вызванному обстановка-ными стимулами, ассоциированными с ПАВ, или «запу-скающим» (priming) введением ПАВ в дозах 1–5,6 мг/кг и 3,2–5,6 мг/кг соответственно	–	–	–	Thorn et al., 2014B [59]	
			Кокаин	0,75 мг/кг/инф	FR3, 10, 18, 32, 56, 100, 178, 320, 560	↑ эластичности кривой спроса ¹ кокаина	–	–	–	–	
			Кокаин	0,75 мг/кг/инф	FR5 TO30 с	Введение вещества во время угашения не влияло на восстановление угашен-ной РВС, вызванное обстановка-ными стимулами, ассоциированными с ПАВ, или «запускающим» (priming) введени-ем ПАВ	–	–	–	–	Liu et al., 2016 [33]

Агонист ТААР1	Доза агониста ТААР1 / путь введения	Вид животных	PBC				Контрольные эксперименты		Ссылки
			ПАВ	Доза ПАВ	Режим подкрепл. / длит. сессии	Эффекты агониста ТААР1	Режим / тип подкрепл.	Эффекты агониста ТААР1	
3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Метамфетамин	0,05 мг/кг/инф	FR3	↓ восстановление угашенной PBC, вызванному «запускающим» (priming) введением ПАВ в дозах 3–10 мг/кг	–	–	Pei et al., 2017 [43]	
3–10 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Метамфетамин	0,05 мг/кг/инф	PR	↓ мотивационным свойством ПАВ в дозе 10 мг/кг	PR / пища	↑ мотивационных свойств пищи в дозе 10 мг/кг		
3,2–5,6 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Никотин	0,003–0,1 мг/кг/инф	FR3 TO30 с	↓ поддержание PBC	–	–	Liu et al., 2018 [35]	
5,6 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Никотин	0,03 мг/кг/инф	FR1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, ...	↑ эластичности кривой спроса* никотина	–	–		
5,6 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин	0,3–0,5 мг/кг/инф	FR5 TO30 с/ 2 ч vs 6 ч	↓ поддержанию PBC при повторном 10-дневном введении, «запойному потреблению» (binge drinking) и восстановлению угашенной PBC, вызванному предъявлением стимулов, ассоциированных с ПАВ, или введением йохимбина	–	–	Liu et al., 2020 [31]	
3,2–5,6 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Морфин	0,03–0,3 мг/кг/инф	FR5 TO 30 с	↓ поддержанию PBC в дозах 3,2–5,6 мг/кг и восстановлению угашенной PBC, вызванному предъявлением стимулов, ассоциированных с ПАВ, или «запускающим» (priming) введением ПАВ в дозе 5,6 мг/кг	FR5 / пищевые pellets на зерновой основе	Нет эффекта	Liu et al., 2021 [32]	
5,6 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Морфин	0,3 мг/кг/инф	PR	↓ мотивационным свойством ПАВ	–	–		

R05263397

Агонист ТААР1	Доза агониста ТААР1 / путь введения	Вид животных	РВС					Контрольные эксперименты		Ссылки
			ПАВ	Доза ПАВ	Режим подкрепл. / длит. сессии	Эффекты агониста ТААР1	Режим / тип подкрепл.	Эффекты агониста ТААР1		
RO526397	1–10 мг/кг; в/б	Крысы Wistar	Никотин	0,03 мг/кг/инф	FR5 TO60с	↓ поддержанию РВС при однократном и повторном 14-дневном введении в дозе 10 мг/кг	Эффекты агониста ТААР1	–	–	Sukhanov et al., 2020 [57]
	3–10 мг/кг; в/б	Мыши Swiss	Никотин	0,06 мг/кг/инф	FR1	↓ выработке РВС	Эффекты агониста ТААР1	–	–	

Примечания: ¹ – FR (*fixed ratio*) – фиксированное соотношение. Количество оперантных реакций, необходимое для получения одного подкрепления. Например, FR3 означает, что для получения одного подкрепления животному необходимо нажать на выдвигающуюся педаль 3 раза.

² – TO (*time out*) – время (секунды) после предоставления подкрепления, в течение которого оперантные действия регистрируются, но не имеют последствий для животного;

³ – PR (*progressive ratio*) – возрастающее соотношение. Количество оперантных реакций, необходимое для получения подкрепления, постепенно увеличивается в течение экспериментальной сессии;

⁴ – эластичность кривой спроса. Кривая спроса отображает зависимость потребления ПАВ (абсолютное количество полученного вещества в миллиграммах) от единичной цены (количества реакций, необходимых для получения подкрепления). Если значение наклона кривой потребления больше единицы, то потребность эластична, т.е. изменение потребления превосходит пропорциональное изменение цены. При связанных с употреблением ПАВ расстройствах спрос неэластичный; «<» – эксперименты не проводили; «↓» – препятствует/ухудшает; «↑» – способствует/увеличению/усилению.

Ряд исследований, представленных в *табл. 2* [14; 31; 40], включал в себя эксперименты по оценке влияния фармакологической активации TAAR1 на поведение, поддерживаемое отличными от ПАВ типами подкрепления. Однако в работах Cotter и коллег [14] и Liu и коллег [32] режимы пищевого и непищевого подкрепления, а также длительности обучения при выработке реакций существенно различались, что делает невозможным сравнение эффектов и последующие выводы о селективности действия веществ на самоведение ПАВ. При использовании схожих режимов (например, режима прогрессивного соотношения) введение агониста TAAR1 сопровождалось снижением числа полученных подкреплений как при самоведении кокаина, так и в случае пищевого поведения [41]. По некоторым данным эффекты агонистов TAAR1 на поведение, подкрепляемое пищей, могут также зависеть от ее предпочтительности [20].

Когда РВС уже выработана, с каждым последующим подкреплением поведение становится все более привычным (автоматическим), контролируется различными обстановочными и дискретными стимулами, ассоциированными с ПАВ, и меньше зависит от собственно подкрепляющего действия этих веществ. Так, например, выработанная инструментальная реакция, ранее поддерживаемая инъекциями никотина, может сохраняться на протяжении 13 дней после замены никотина на растворитель [12]. Однако было показано, что активация TAAR1 (RO5263397) способна подавлять выработку РВС никотина у мышей [57]: если исключить возможность нарушения оперантного поведения, наблюдаемое действие может быть интерпретировано как снижение именно эффективности подкрепляющего действия никотина. В то же время RO5263397 не препятствовал выработке предпочтения места, обусловленного кокаином [59], что еще раз подчеркивает необходимость углубленной оценки специфичности и селективности действия исследуемого класса веществ.

Единственным более или менее обобщающим свойством всех положительно-подкрепляющих стимулов (включая ПАВ) является активация мезокортико-лимбической системы «награды» мозга. Считают, что такая активация сопровождается высвобождением дофамина в вентральных отделах стриатума и может быть экспериментально оценена как снижение порогов электрической самостимуляции мозга [2; 35]. Фармакологическая активация TAAR1 (RO5256390 и RO5263397) противодействовала снижению пороговой интенсивности электрической самостимуляции мозга при введении кокаина [42]. Однако в то время как RO5256390 не оказывал влияния, RO5263397 снижал чувствительность к электрической стимуляции зон «награды» мозга у интактных животных в максимальной из исследованных доз (10 мг/кг).

В целом активация TAAR1 подавляет РВС ПАВ и противодействует эффектам ПАВ на пороги электрической самостимуляции мозга, но вызвано ли это действие способностью веществ ослаблять подкрепляющее и/или «награждающее» действие ПАВ, остается нерешенным вопросом.

МОДУЛИРОВАНИЕ НЕЙРОАДАПТАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ПАВ

Длительное воздействие ПАВ повышает чувствительность ряда систем мозга к эффектам ПАВ и стрессовым факторам. Подобные изменения в сочетании с изменениями, лежащими в основе выработки временных (условных) связей и/или обучения, закрепляют уязвимость к стимулам, обусловленным действием ПАВ. Согласно одной из теорий патогенеза синдрома зависимости, длительное введение ПАВ вызывает повышение чувствительности (сенситизацию), в первую очередь, дофаминергических структур мезолимбического пути к действию такого рода фармакологических агентов [8; 38]. В целом сенситизация – явление, которое, вероятно, включает ряд последовательных изменений функций нейронов, опосредованных влиянием различных нейромедиаторов и нейронных систем [61]. С развитием сенситизации, которая может сохраняться в течение длительного времени после прекращения приема ПАВ, связывают хроническое течение и отдаленные рецидивы синдрома зависимости от ПАВ [8; 38]. В эксперименте в качестве маркера выработки подобных нейроадаптаций рассматривают повышение чувствительности к стимулирующему действию ПАВ на ДА животных [48].

Выключение TAAR1 сопровождается более выраженным развитием двигательной сенситизации к действию таких психостимуляторов, как метамфетамин и амфетамин [3; 52]. Агонисты TAAR1 препятствуют как развитию, так и экспрессии сенситизации (табл. 3). Существует мнение, что запускаемые длительным воздействием ПАВ нейроадаптивные процессы особенно чувствительны к активации TAAR1, по сравнению с изменениями, вызванными однократным введением ПАВ, хотя механизмы, определяющие существующие различия, неизвестны [59].

Обстановочные стимулы, которые приобретают вторично-подкрепляющие свойства в результате сочетания с действием ПАВ, становятся способными запускать поведение, направленное на поиск ПАВ. При отсутствии угашения они сохраняют эту способность, несмотря на длительное воздержание от приема веществ, обусловивших их свойства. Оценить роль вторично-подкрепляющих свойств стимулов, обусловленных ПАВ, позволяет метод, при котором вырабатывают условную реакцию предпочтения места (УРПМ). После выработки УРПМ животные предпочитают находиться в том отсеке, где прежде испытывали эффекты ПАВ [4]. По имеющимся данным, фармакологическая активация TAAR1 сопровождается снижением экспрессии и отсутствием влияния на выработку УРПМ у животных (табл. 4). Интересно, что выключение TAAR1 приводило к более выраженному развитию двигательной сенситизации к действию метамфетамина и амфетамина, но не влияло на выработку УРПМ у мышей [3; 52]. Не было обнаружено влияния как выключения TAAR1, так и их фармакологической активации на выработку и/или экспрессию УРПМ, ассоциированного с морфином [3; 31]. При использовании метода УРПМ также показана роль TAAR1 в процессах угашения и последующего восстановления выработанных реакций, обусловленных действием кокаина [33] и амфетамина [54].

ВОПРОСЫ НАРКОЛОГИИ • № 8 (203) • 2021

Таблица 3. Влияние агонистов TAAR1 на развитие и экспрессию сенситизации к действию ПАВ

Агонист TAAR1	Доза агониста TAAR1 / путь введения	Вид животных	ПАВ / длительность введения	Доза ПАВ (развитие / экспрессия сенситизации)	Эффекты агониста TAAR1	Ссылки
RO5203648	1,67; 5 мг/кг; в/б	Крысы Long-Evans	Метамфетамин / 14 дней	0,75 мг/кг / 0,25 мг/кг	↓ развитие и экспрессии сенситизации в дозах 1,67 и 5 мг/кг	Cotter et al., 2015 [14]
RO5263397	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Метамфетамин / 5 дней	1,5 мг/кг / 0,32–3,2 мг/кг	↓ экспрессии сенситизации в дозе 10 мг/кг	Jing et al., 2014 [26]
	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин / 7 дней	15 мг/кг / 3,2–32 мг/кг	↓ развитие сенситизации в дозе 3,2 и 10 мг/кг	Thorn et al., 2014A [58]
	3,2; 10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин / 8 дней	15 мг/кг / 3,2–32 мг/кг	↓ экспрессии сенситизации в дозе 10 мг/кг	Thorn et al., 2014B [59]
	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Никотин / 7 дней	1 мг/кг / 0,1–1 мг/кг	↓ развитие и экспрессии сенситизации в дозе 10 мг/кг	Liu et al., 2018 [35]
	1–10 мг/кг; в/б	Крысы Wistar	Никотин / 8 дней	0,4 мг/кг	↓ развитие в дозах 1,3 и 10 мг/кг, а также экспрессии сенситизации в дозе 10 мг/кг	Sukhanov et al., 2018 [55]

Примечание: ↓ – препятствует.

Таблица 4. Влияние агонистов TAAR1 на выработку и экспрессию условнорефлекторного предпочтения места (УРПМ), обусловленного действием ПАВ или предоставлением пищевого подкрепления

Агонист TAAR1	Доза агониста TAAR1 / путь введения	Вид животных	Тип подкрепления	Длительность обусловливания	Эффекты агониста TAAR1	Ссылки
RO5166017	10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин (10 мг/кг)	8 дней	↓ экспрессии УРМП / ↓ угашению УРПМ	Liu et al., 2016 [33]
RO5256390	10 мг/кг; в/б	Крысы Wistar	Пицца	16 дней	↓ экспрессии УРПМ	Ferragud et al., 2017 [20]
RO5263397	3,2–10 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Кокаин (10 мг/кг)	8 дней	Нет эффекта на выработку / ↓ экспрессии УРПМ в дозе 10 мг/кг	Thorn et al., 2014В [59]
	0,32–1 мг/кг; в/б	Мыши C57BL/6	Морфин (10 мг/кг)	8 дней	Нет эффекта на экспрессию	Liu et al., 2021 [32]
	3,2 мг/кг; в/б	Крысы Sprague Dawley	Морфин (10 мг/кг)	8 дней	Нет эффекта на экспрессию	

Примечание: «↓» – препятствует; «↑» – увеличивает.

Рассмотренные выше исследования показали, как TAAR1 способствуют нейрорадаптациям, к которым приводит повторное введение ПАВ, не зависящее от действий животного (*non-contingent*). Рецидивирование поведения, направленного на поиск ПАВ, моделируют, восстанавливая угашенную реакцию, прежде приводящую к получению ПАВ (например, [15]). Для этого чаще всего используются модели самовведения, при которых предоставление ПАВ зависит от мотивации и контролируется самим животным (*contingent*). Показано, что выключение TAAR1 у крыс приводит к усилению реактивности на стимулы, ассоциированные с ПАВ [35]. В свою очередь, фармакологическая активация TAAR1 препятствует восстановлению поведения поиска ПАВ, вызванному предъявлением стимулов, ассоциированных с действием кокаина, метамфетамина, морфина и никотина, стрессовыми факторами, а также при введении «запускающей» (*priming*) дозы ПАВ (табл. 2). Микроинъекции RO5166017 в ВОП, ПЯ и прелимбическую кору, но не в черную субстанцию, миндалевидное тело и инфралимбическую кору предотвращают восстановление угашенной РВС кокаина [34], подчеркивая важную роль TAAR1 рецепторов в модуляции работы структур мезолимбического пути. Потенциальное противорецидивное действие агонистов TAAR1 подтверждают также данные экспериментов, использующих подход к моделированию рецидивов синдрома зависимости, не базирующийся на оценке оперантного поведения и оценивающий степень проявления депривационного эффекта [6; 50]. Так, фармакологическая активация TAAR1 (RO5263397) снижала выраженность сахаринового депривационного эффекта у крыс [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидный акцент в опубликованных на сегодняшний день исследованиях сделан на модулирующих дофаминергическую передачу эффектов активации TAAR1, что отчасти объясняет преобладание работ, где в качестве ПАВ были использованы кокаин и амфетамин/метамфетамин. Учитывая то, что в последние годы роль дофамина в патогенезе связанных с употреблением ПАВ расстройств активно дискутируется [5; 38], особенный интерес представляет сравнительный анализ потенциальной эффективности этого нового класса фармакологических агентов в отношении поведения, обусловленного действием опиоидов, алкоголя и других ПАВ.

Остается открытым вопрос о специфичности эффектов активации TAAR1, в особенности на подкрепляющие и/или «награждающие» эффекты ПАВ, подробно обсуждаемый в соответствующем разделе данного обзора. Возможно также, частично на вопрос о специфичности действия поможет ответить более подробная оценка временной динамики эффектов исследуемых веществ. Складывается ощущение, что в ряде случаев длительность экспериментальных сессий является одним из факторов, способствующих выраженности наблюдаемых эффектов, что никак не может быть объяснено известными фармакокинетическими и

фармакодинамическими особенностями действия веществ (например, [20; 40]). Определенные проблемы при дальнейшем продвижении и введении в клиническую практику может создать возможный собственный аддиктивный потенциал веществ данной группы. TAAR1 являются мишенью действия такого психостимулятора, как метамфетамин [10; 11], что, например, приводит к развитию перекрестной сенситизации между агонистами TAAR1 и метамфетамином [14]. Существуют также свидетельства, что с TAAR1 могут взаимодействовать некоторые из галлюциногенов [51]. Несмотря на то, что в ряде экспериментальных работ указывают на отсутствие подкрепляющего действия у селективных агонистов TAAR1 и стимулов, ассоциированных с их действием [40; 42; 57], некоторые СА все же могут обладать подобными свойствами [49].

Между тем появление новых фармакологических мишеней всегда вызывает огромный интерес как с точки зрения фундаментальных нейрофизиологических исследований, так и введения новых подходов в клиническую практику. Очевидно, что одной из подобных мишеней, перспективных для поиска и создания новых лекарственных средств терапии связанных с употреблением ПАВ расстройств, в ближайшее время будет являться TAAR1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бортников Н.С., Дорофейкова М.В., Гайнетдинов Р.Р., Звартау Э.Э., Суханов И.М. Действие RO5263397, высокоселективного агониста TAAR1-рецепторов, на сахариновый депривационный эффект у крыс // Вопросы наркологии. – 2018. – Т. 170. – N10–11. – С. 5–13.
2. Звартау Э.Э., Беспалов А.Ю., Драволина О.А., Паткина. Н.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению аддиктивного потенциала лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 297–309. – 944 с.
3. Achat-Mendes C., Lynch L. J., Sullivan K.A., Vallender E.J., Miller G.M. Augmentation of methamphetamine-induced behaviors in transgenic mice lacking the trace amine-associated receptor 1 // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2012. – Vol. 101. – N2. – P. 201–207. –doi: 10.1016/j.pbb.2011.10.025.
4. Akins C.K., Eaton S.E., Bolin B.L. Conditioned place preference // Encyclopedia of animal cognition and behavior / Vonk J., Shakerford T.K. (Eds).– Springer International Publishing, 2017. – P. 1–8. – doi: 10.1007/978-3-319-47829-6.
5. Badiani A., Belin D., Epstein D., Calu D., Shaham Y. Opiate versus psychostimulant addiction: The differences do matter // Nat. Rev. Neurosci. – 2011. – Vol. 12. – N11. – P. 685–700. – doi: 10.1038/nrn3104.
6. Belozertseva I.V., Sukhotina I.A., Vossen J.M. H., Bepalov A.Y. Facilitation of aggressive and sexual behaviors by saccharin deprivation in rats // Physiol. Behav. – 2004. – Vol. 80. – N4. – P. 531–539. – doi: 10.1016/j.physbeh.2003.10.012.
7. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Affective neuroscience of pleasure: Reward in humans and animals // Psychopharmacology (Berl). – 2008. – Vol. 199. – N3. – P. 457–480. – doi: 10.1007/s00213-008-1099-6.
8. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // Brain Res. Rev. – 1998. – Vol. 28. – N3. – P. 309–369. – doi: 10.1016/S0165-0173(98)00019-8.

9. *Berry M.D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Shahid M.* Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges // *Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 180. – P. 161–180. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.002.
10. *Borowsky B., Adham N., Jones K., Raddatz R., Artymyshyn R., Ogozalek K., Durkin M., Lakhani P., Bonini J., Pathirana S., Boyle N., Pu X., Kouranova E., Lichtblau H., Ochoa F., Branchek T., Gerald C.* Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – Vol. 98. – N16. – P. 8966–8971. – doi:10.1073/pnas.151105198.
11. *Bunzow J.R., Sonders M.S., Arttamangkul S., Harrison L.M., Zhang G., Quigley D.I., Darland T., Suchland K.L., Pasumamula S., Kennedy J.L., Olson S.B., Magenis R.E., Amara S.G., Grandy D.K.* Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 60. – N6. – P. 1181–1188. – doi: 10.1124/mol.60.6.1181.
12. *Clemens K.J., Holmes N.M.* An extended history of drug self-administration results in multiple sources of control over drug seeking behavior // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 87 (Part A). – P. 48–55. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.011.
13. *Corrigall W.A., Coen K.M.* Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule // *Psychopharmacology (Berl).* – 1989. – Vol. 99. – N4. – P. 473–478. – doi: 10.1007/BF00589894.
14. *Cotter R., Pei Y., Mus L., Harmeier A., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Canales J.J.* The trace amine-associated receptor 1 modulates methamphetamine's neurochemical and behavioral effects // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 39. – doi: 10.3389/fnins.2015.00039.
15. *Epstein D.H., Preston K.L., Stewart J., Shaham Y.* Toward a model of drug relapse: An assessment of the validity of the reinstatement procedure // *Psychopharmacology (Berl).* – 2006. – Vol. 189. – N1 – P. 1–16. – doi: 10.1007/s00213-006-0529-6.
16. *Espinoza S., Salahpour A., Masri B., Sotnikova T.D., Messa M., Barak L.S., Caron M., Gainetdinov R.R.* Functional interaction between trace amine-associated receptor 1 and dopamine D2 receptor // *Mol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 80. – N3. – P. 416–425. – doi: 10.1124/mol.111.073304.
17. *Espinoza S., Ghisi V., Emanuele M., Leo D., Sukhanov I., Sotnikova T.D., Chiergatti E., Gainetdinov R.R.* Postsynaptic D2 dopamine receptor supersensitivity in the striatum of mice lacking TAAR1 // *Neuropharmacology.* – 2015. – Vol. 93. – P. 308–313. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.010.
18. *Everitt B.J., Giuliano C., Belin D.* Addictive behaviour in experimental animals: Prospects for translation // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 373. – N1742. – doi: 10.1098/rstb.2017.0027.
19. *Everitt B.J., Robbins T.W.* Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – N11. – P. 1481–1489. – doi: 10.1038/nn1579.
20. *Ferragud A., Howell A.D., Moore C.F., Ta T.L., Hoener M.C., Sabino V., Cottone P.* The trace amine-associated receptor 1 agonist RO5256390 blocks compulsive, binge-like eating in rats // *Neuropsychopharmacology.* – 2017. – Vol. 42. – N7. – P. 1458–1470. – doi: 10.1038/npp.2016.233.
21. *Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Berry M.D.* Trace amines and their receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2018. – Vol. 70. – N3. – P. 549–620. – doi: 10.1124/pr.117.015305.
22. *Galley G., Stalder H., Goergler A., Hoener M.C., Norcross R.D.* Optimisation of imidazole compounds as selective TAAR1 agonists: Discovery of RO5073012 // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – N16. – P. 5244–5248. – doi: 10.1016/j.bmcl.2012.06.060.
23. *Grandy D.K.* Trace amine-associated receptor 1-Family archetype or iconoclast? // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 116. – N3. – P. 355–390. – doi:10.1016/j.pharmthera.2007.06.007.
24. *Harmeier A., Obermueller S., Meyer C., Revel F., Buchy D., Chaboz S., Dernick G., Wettstein J., Iglesias A., Rolink A., Bettler B., Hoener M.* Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3 β

- signaling of TAAR1 and D2R heteromers // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25. – N11. – P. 2049–2061. – doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.011.
25. *Jackson H.C., Nutt D.J.* A single preexposure produces sensitization to the locomotor effects of cocaine in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1993. – Vol. 45. – N3. – P. 733–735. – doi: 10.1016/0091-3057(93)90533-Y.
26. *Jing L., Zhang Y., Li J.X.* Effects of the trace amine associated receptor 1 agonist RO5263397 on abuse-related behavioral indices of methamphetamine in rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 18. – N4. – doi: 10.1093/ijnp/pyu060.
27. *Jones C., Watson D., Fone K.* Animal models of schizophrenia // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164. – N4. – P. 1162–1194. – doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x.
28. *Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F., Messa G., Emanuele M., Esposito A., Dorofeikova M., Budygin E.A., Mus L., Efimova E.V., Niello M., Espinoza S., Sotnikova T.D., Hoener M.C., Laviola G., Fumagalli F., Adriani W., Gainetdinov R.R.* Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 38. – N8. – P. 1959–1972. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.
29. *LeSage M.G., Keyler D.E., Collins G., Pentel P.R.* Effects of continuous nicotine infusion on nicotine self-administration in rats: Relationship between continuously infused and self-administered nicotine doses and serum concentrations // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2003. – Vol. 170. – N3. – P. 278–286. – doi: 10.1007/s00213-003-1539-2.
30. *Lindemann L., Meyer C., Jeanneau K., Bradaia A., Ozmen L., Bluethmann H., Bettler B., Wettstein J., Borroni E., Moreau J., Hoener M.* Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 324. – N3. – P. 948–956. – doi: 10.1124/jpet.107.132647.
31. *Liu J., Johnson B., Wu R., Seaman R., Vu J., Zhu Q., Zhang Y., Li J.* TAAR1 agonists attenuate extended-access cocaine self-administration and yohimbine-induced reinstatement of cocaine-seeking // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177. – N15. – P. 3403–3414. – doi: 10.1111/bph.15061.
32. *Liu J., Seaman R., Johnson B., Wu R., Vu J., Tian J., Zhang Y., Li J.* Activation of trace amine-associated receptor 1 selectively attenuates the reinforcing effects of morphine // *Br. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 178. – N4. – P. 933–945. – doi: 10.1111/bph.15335.
33. *Liu J.F., Thorn D.A., Zhang Y., Li J.X.* Effects of trace amine-associated receptor 1 agonists on the expression, reconsolidation, and extinction of cocaine reward memory // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 19. – N7. – doi: 10.1093/ijnp/pyw009.
34. *Liu J.F., Siemian J.N., Seaman R., Zhang Y., Li J.X.* Role of TAAR1 within the subregions of the mesocorticolimbic dopaminergic system in cocaine-seeking behavior // *J. Neurosci.* – 2017. – Vol. 37. – N4. – P. 882–892. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.2006-16.2016.
35. *Liu J., Seaman R., Siemian J., Bhimani R., Johnson B., Zhang Y., Zhu Q., Hoener M., Park J., Dietz D., Li J.* Role of trace amine-associated receptor 1 in nicotine's behavioral and neurochemical effects // *Neuropsychopharmacology.* – 2018. – Vol. 43. – N12. – P. 2435–2444. – doi: 10.1038/s41386-018-0017-9.
36. *Markou A., Koob G.F.* Construct validity of a self-stimulation threshold paradigm: Effects of reward and performance manipulations // *Physiol. Behav.* – 1992. – Vol. 51. – N1. – P. 111–119. – doi: 10.1016/0031-9384(92)90211-J.
37. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov.* // NCT01972711. Study assessing SEP-363856 in male and female volunteers with high or low schizotypic characteristics. – URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01972711>. – (accessed 08.06.2021).
38. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov.* // NCT03669640. A study to assess the effects of RO6889450 in participants with schizophrenia or schizoaffective disorder and

- negative symptoms – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03669640>. – (accessed 08.06.2021).
39. Nutt D.J., Lingford-Hughes A., Erritzoe D., Stokes P.R.A. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2015. – Vol. 16. – N5. – P. 305–312. – doi: 10.1038/nrn3939.
 40. O'Connor E.C., Chapman K., Butler P., Mead A.N. The predictive validity of the rat self-administration model for abuse liability // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2011. – Vol. 35. – N3. – P. 912–938. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.012.
 41. Pei Y., Lee J., Leo D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Canales J.J. Activation of the trace amine-associated receptor 1 prevents relapse to cocaine seeking // *Neuropsychopharmacology.* – 2014. – Vol. 39. – N10. – P. 2299–2308. – doi: 10.1038/npp.2014.88.
 42. Pei Y., Mortas P., Hoener M.C., Canales J.J. Selective activation of the trace amine-associated receptor 1 decreases cocaine's reinforcing efficacy and prevents cocaine-induced changes in brain reward thresholds // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 63. – P. 70–75. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.05.014.
 43. Pei Y., Asif-Malik A., Hoener M., Canales J.J. A partial trace amine-associated receptor 1 agonist exhibits properties consistent with a methamphetamine substitution treatment // *Addict. Biol.* – 2017. – Vol. 22. – N5. – P. 1246–1256. – doi: 10.1111/adb.12410.
 44. Pei Y., Asif-Malik A., Canales J.J. Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: Pharmacology, neurochemistry, and clinical implications // *Front. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 148. – doi: 10.3389/fnins.2016.00148.
 45. Revel F.G., Moreau J.L., Gainetdinov R.R., Bradaia A., Sotnikova T.D., Mory R., Durkin S., Zbinden K.G., Norcross R., Meyer C.A., Metzler V., Chaboz S., Ozmen L., Trube G., Pouzet B., Bettler B., Caron M.G., Wettstein J.G., Hoener M.C. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2011. – Vol. 108. – N20. – P. 8485–8490. – doi: 10.1073/pnas.1103029108.
 46. Revel F.G., Moreau J.L., Gainetdinov R.R., Ferragud A., Velázquez-Sánchez C., Sotnikova T.D., Morairty S. R., Harmeier A., Groebke Zbinden K., Norcross R.D., Bradaia A., Kilduff T.S., Biemans B., Pouzet B., Caron M.G., Canales J.J., Wallace T.L., Wettstein J.G., Hoener M.C. Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics // *Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 72. – N11. – P. 934–942. – doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.014.
 47. Revel F.G., Moreau J.L., Pouzet B., Mory R., Bradaia A., Buchy D., Metzler V., Chaboz S., Groebke Zbinden K., Galley G., Norcross R.D., Tuerck D., Bruns A., Morairty S.R., Kilduff T.S., Wallace T.L., Risterucci C., Wettstein J.G., Hoener M.C. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight // *Mol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18. – N5. – P. 543–556. – doi: 10.1038/mp.2012.57.
 48. Robinson T.E., Berridge K.C. Addiction // *Annu. Rev. Psychol.* – 2003. – Vol. 54. – N1. – P. 25–53. – doi: 10.1146/annurev.psych.54.101601.145237.
 49. Ryu I.S., Kim O.H., Kim J.S., Sohn S., Choe E.S., Lim R.N., Kim T.W., Seo J.W., Jang E.Y. Effects of β -phenylethylamine on psychomotor, rewarding, and reinforcing behaviors and affective state: The role of dopamine D1 receptors // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – N17. – P. 9485. – doi:10.3390/ijms22179485.
 50. Schwartz M.D., Palmerston J.B., Lee D. L., Hoener M.C., Kilduff T.S. Deletion of trace amine-associated receptor 1 attenuates behavioral responses to caffeine // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 35. – doi: 10.3389/fphar.2018.00035.
 51. Simmler L.D., Buchy D., Chaboz S., Hoener M.C., Liechti M.E. In vitro characterization of psychoactive substances at rat, mouse, and human trace amine-associated receptor 1 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2016. – Vol. 357. – N1. – P. 134–144. – doi: 10.1124/jpet.115.229765.

52. Sinclair J.D., Senter R.J. Development of an alcohol-deprivation effect in rats // Q. J. Stud. Alcohol. – 1968. – Vol. 29. – N4. – P. 863–867. – doi: 10.15288/qjsa.1968.29.863.
53. Sotnikova T.D., Zorina O.I., Ghisi V., Caron M.G., Gainetdinov R.R. Trace amine associated receptor 1 and movement control // Park. Relat. Disord. – 2008. – Vol. 14. – Suppl. 2. – P. S99–S102. – doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.006.
54. Sukhanov I., Caffino L., Efimova E., Espinoza S., Sotnikova T., Cervo L., Fumagalli F., Gainetdinov R. Increased context-dependent conditioning to amphetamine in mice lacking TAAR1 // Pharmacol. Res. – 2016. – Vol. 103. – P. 206–214. – doi: 10.1016/j.phrs.2015.11.002.
55. Sukhanov I., Dorofeikova M., Dolgorukova A., Dorotenko A., Gainetdinov R.R. Trace amine-associated receptor 1 modulates the locomotor and sensitization effects of nicotine // Front. Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – P. 329. – doi: 10.3389/fphar.2018.00329.
56. Sukhanov I., Dorotenko A., Dolgorukova A., Hoener M.C., Gainetdinov R.R., Bespalov A.Y. Activation of trace amine-associated receptor 1 attenuates schedule-induced polydipsia in rats // Neuropharmacology. – 2019. – Vol. 144. – P. 184–192. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.10.034.
57. Sukhanov I., Semina M.G., Kashkin V.A., Bortnikov N., Dravolina O.A. Pharmacological activation of trace amine-associated receptor 1 decreases nicotine self-administration in rodents without development of tolerance // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2020. – Vol. 40. – N6. – P. S2–S3. – doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.09.010.
58. Thorn D.A., Zhang C., Zhang Y., Li J.X. The trace amine associated receptor 1 agonist RO5263397 attenuates the induction of cocaine behavioral sensitization in rats // Neurosci. Lett. – 2014. – Vol. 566. – P. 67–71. –doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.024.
59. Thorn D.A., Jing L., Qiu Y., Gancarz-Kausch A., Galuska C., Dietz D., Zhang Y., Li J. Effects of the trace amine-associated receptor 1 agonist RO5263397 on abuse-related effects of cocaine in rats // Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 39. – N10. – P. 2309–2316. – doi: 10.1038/npp.2014.91.
60. Underhill S.M., Hullihen P.D., Chen J., Fenollar-Ferrer C., Rizzo M.A., Ingram S.L., Amara S.G. Amphetamines signal through intracellular TAAR1 receptors coupled to Ga13 and GaS in discrete subcellular domains // Mol. Psychiatry. – 2021. – Vol. 26. – N4. – P. 1208–1223. – doi: 10.1038/s41380-019-0469-2.
61. Wolf M.E., White F.J., Hu X.T. Behavioral sensitization to MK-801 (dizocilpine) neurochemical and electrophysiological correlates in the mesoaccumbens dopamine system // Behav. Pharmacol. – 1993. – Vol. 4. – N4. – P. 429–442. – doi: 10.1097/00008877-199308000-00017.
62. Wolinsky T., Swanson C., Smith K., Zhong H., Borowsky B., Seeman P., Branchek T., Gerald C. The trace amine 1 receptor knockout mouse: An animal model with relevance to schizophrenia // Genes Brain Behav. – 2007. – Vol. 6. – N7. – P. 628–639. – doi: 10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x.
63. Wu R., Liu J., Wang K., Huang Y., Zhang Y., Li J.X. Effects of a trace amine-associated receptor 1 agonist RO 5263397 on ethanol-induced behavioral sensitization // Behav. Brain Res. – 2020. – Vol. 390. – P. 112641. – doi: 10.1016/j.bbr.2020.112641.

TRACE AMINE-ASSOCIATED RECEPTORS: A NEW TARGET FOR THE DEVELOPMENT OF ANTI-ADDICTIVE AGENTS?

Bortnikov N.S.¹, Dravolina O.A.¹, Sukhanov I.M.¹, Kuvarzin S.R.², Gainetdinov R.R.², Zvartau E.E.¹

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
A.V. Valdman Institute of Pharmacology
St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State University
Institute of Translational Biomedicine
St. Petersburg, Russia

This review attempts to systematize evidence for the involvement of trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) in various processes leading to substance use, misuse, abuse and dependence, and also vulnerability to relapse. These data not only improve our understanding of the mechanisms of neurophysiological (and behavioral) changes caused by chronic use of psychoactive substances, but also may offer new opportunities for treatment interventions.

Keywords: *TAAR1, trace amine receptors, sensitization, self-administration, recovery, conditioned place preference, self-stimulation.*