

Влияние габапентина и этанола на электрическую активность нейронов коры головного мозга крыс Wistar

Колик Л.Г., Кожечкин С.Н.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Резюме. *Актуальность.* Поиск средств для лечения алкоголизма сегодня сосредоточен вокруг веществ с противосудорожным действием, которые не только купируют судорожный синдром, но также способствуют продлению периода ремиссии при отмене алкоголя. Несмотря на успешный опыт применения при терапии алкоголизма структурного аналога тормозного медиатора ГАМК габапентина, отсутствуют убедительные доказательства взаимодействия препарата с ГАМК-ергической системой мозга, и большинство результатов получены в опытах *in vitro*. *Цель.* Изучение механизма центрального действия габапентина и его взаимодействия с этанолом с помощью электрофизиологических методов в опытах *in vivo*. *Методы.* С помощью микроэлектродной техники исследовано влияние габапентина на электрическую активность нейронов фронтальной коры мозга крыс-самцов линии Wistar. *Результаты.* Габапентин при системном введении в дозах 25–100 мг/кг, в/б, дозозависимо уменьшал частоту потенциалов действия (ПД) нейронов, не изменяя амплитуды и формы ПД нейронов. При микроионофоретическом подведении препарат уменьшал частоту ПД у 15 из 23 нейронов ($p < 0,05$), а также увеличивал ГАМК-индуцированное торможение импульсной электрической активности нейронов фронтальной коры. При одновременном электрофоретическом подведении к мембране нейронов габапентина и этанола показано отсутствие влияния препарата на величину ответов возбуждающего типа на этанол, однако ответы тормозящего типа, вызываемые этанолом, увеличивались ($p < 0,05$) у всех 45 исследованных клеток. *Заключение.* Полученные данные позволяют предположить, что габапентин оказывает аллостерическое влияние на постсинаптические ГАМК-рецепторы и увеличивает индуцированное этанолом торможение нейронов фронтальной коры головного мозга.

Ключевые слова: габапентин; ГАМК; этанол; нейроны; кора головного мозга; микроэлектрофорез; крысы Wistar

Для цитирования:

Колик Л.Г., Кожечкин С.Н. Влияние габапентина и этанола на электрическую активность нейронов коры головного мозга крыс Wistar // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – №2. – С.22–27. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10011.

The effect of combined administration of ethanol and gabapentin on electrical activity of the cerebral cortex neurons in Wistar rats

Kolik L.G., Kozhechkin S.N.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Resume. *Background.* Today the search for drugs for alcoholism treatment is concentrated around substances with anticonvulsant action, which not only stop convulsive syndrome, but also contribute to the extension of the remission period during alcohol withdrawal. Despite the successful experience in the alcoholism treatment with structural analog GABA gabapentin, there is no convincing evidence of gabapentin interaction with GABA-ergic system in the brain, moreover, most results were obtained *in vitro*. *The aim* of the present work was to study mechanism of gabapentin action on CNS and its interaction with ethanol using electrophysiological methods *in vivo*. *Methods.* The effect of gabapentin on electrical activity of neurons in the frontal cortex of rats was studied with the microelectrode technique in adult male Wistar rats. *Results.* Gabapentin after systemic administration, 25-100 mg/kg, i.p., dose-dependent reduced the frequency of action potentials (AP) of neurons, without changing amplitude and shape of AP of neurons. When assessing changes in the frequency of extracellular exhaust AP at microiontophoretically summing gabapentin it is established that the drug reduced the frequency of AP in 15 of 23 neurons ($p < 0.05$), and increased GABA-induced inhibition of pulsed electrical activity of neurons in the frontal cortex. Gabapentin didn't affect the magnitude of exiting responses on ethanol supplied to neurons, however, increased ($p < 0.05$) inhibitory responses caused by ethanol in all 45 of the cells studied. *Conclusion.* The obtained data suggest that gabapentin has an allosteric effect on postsynaptic GABA receptors and increases ethanol-induced inhibition of neurons of the frontal cortex.

Keywords: gabapentine; ethanol; GABA; neurons; frontal cortex; microiontophoresis; Wistar rats

For citations:

Kolik LG, Kozhechkin SN. The effect of combined administration of ethanol and gabapentin on electrical activity of the cerebral cortex neurons in Wistar rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;2:22–27. (In Russ). DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10011.

Введение

В настоящее время поиск средств для лечения алкоголизма сосредоточен вокруг веществ, обладающих противосудорожным действием, которые не только купируют судорожный синдром при отмене алкоголя, но также сокращают число рецидивов и способствуют продлению периода ремиссии у больных хроническим алкоголизмом. Однако бензодиазепиновые препараты, относящиеся к стандартным средствам для лечения алкогольной абстиненции, имеют ряд ограничений, связанных с их применением в амбулаторной практике, поскольку вызывают формирование лекарственной зависимости, ослабляют когнитивные функции, потенцируют действие алкоголя, что может приводить к угнетению дыхания и нарушению сознания, и обладают способностью увеличивать влечение к психоактивным веществам [1–3].

Габапентин (ГП, «Нейронтин», «Конвалис»), разрешённый FDA в США к использованию с 1994 г. в качестве лекарственного средства для купирования боли разного генеза, а также для лечения лекарственно-резистентной эпилепсии, относится к малотоксичным препаратам, хорошо переносимыми больными и не имеет серьёзных побочных эффектов [4]. ГП является аналогом основного тормозного медиатора ЦНС гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), один из С-атомов которой включён в структуру циклогексана, чем объясняется высокая биодоступность ГП и его проницаемость через гемато-энцефалический барьер (рис. 1). Полагают, что механизм действия ГП связан с положительной модуляцией ГАМК-ергической активности отчасти за счёт взаимодействия с потенциал-зависимыми Ca^{2+} каналами [4].

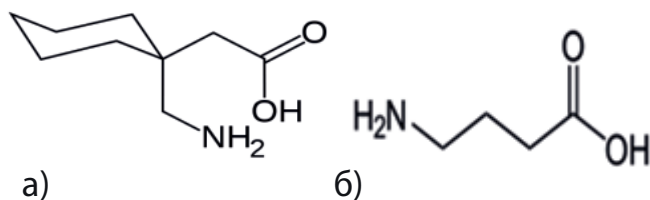


Рис. 1. Габапентин (а) и ГАМК (б)

В последнее время появляется всё больше работ, свидетельствующих об успешном применении ГП в фармакотерапии алкоголизма [5–7]. Согласно клиническим исследованиям, ГП нормализует структуру сна и положительно влияет на аффективные расстройства, возникающие после отмены алкоголя [6], при 28-дневном курсовом введении значительно сокращает среднесуточное потребление алкоголя и увели-

чивает период воздержания от него [7]. В ходе 12-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показана эффективность ГП при лечении алкогольной зависимости, что выражалось в ослаблении бессонницы, дисфории и влечения к алкоголю в условиях абстиненции [8].

В экспериментах на животных с использованием различных моделей алкоголизации показано, что ГП уменьшает потребление алкоголя у крыс с выработанной алкогольной зависимостью, предотвращает и уменьшает анксиогенные и конвульсивные последствия его отмены [9].

Однако механизм центрального действия ГП до конца не ясен, отсутствуют убедительные доказательства взаимодействия ГП с ГАМК-рецепторами нейронов и другими звеньями ГАМК-ергической системы мозга, несмотря на отдельные указания на взаимодействие ГП с ГАМК-рецепторами А- и В-типов [10, 11], большинство представленных результатов получены в опытах *in vitro*. Цель настоящей работы изучение механизма центрального действия ГП и его взаимодействия с этанолом с помощью электрофизиологических методов в опытах *in vivo*.

Материалы и методы

В опытах использовано 20 взрослых крыс-самцов линии Wistar, массой 210–250 г. (Филиал «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»). Крыс содержали по 8 особей в клетке (435 × 275 × 155 мм, площадь 720 см²) в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при регулируемом световом режиме 12 ч/12 ч (свет/темнота) и постоянной температуре (21–23 °С) со свободным доступом к воде и гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92) в течение 10 сут. до начала тестирования в соответствии с приказом МЗ РФ № 199н от 23.08.2010 «Об учреждении Правил лабораторной практики». Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Под галотановым наркозом проводили трепанацию черепа, обнажали кору головного мозга и переводили животное на искусственное дыхание (миорелаксант диплацина дихлорид, 20 мг/кг, в/в). Спонтанную электрическую активность нейронов фронтальной коры головного мозга отводили внеклеточно через центральный ствол 5-канального стеклянного микроэлектрода, заполненный 1М р-ром NaCl. Другие стволы использовали для микроэлектрофоретического подведения веществ и заполняли водными растворами этанола (5,0–7,0 М, рН = 4,5) и габапентин (0,03 М,

pH = 4,5). Один из стволов использовали для стандартной компенсации токовых артефактов. Оценивали изменение частоты потенциалов действия нейронов после их цифро-аналогового преобразования.

Габапентин (Sigma, субстанция) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг внутривенно. Выбор доз препарата для исследований основан на данных литературы, свидетельствующих о способности препарата ослаблять алкогольную мотивацию [9].

Полученные данные обрабатывали методами обычной вариационной статистики с определением достоверности различий параметров, используя критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна–Уитни. Число использованных в каждой серии экспериментов животных и исследованных нейронов, а также более детальное описание схемы экспериментов приводятся в следующих разделах.

Результаты

1. Изменение частоты спонтанной активности нейронов фронтальной коры головного мозга после внутривенного введения габапентина

ГП в дозе 25 мг/кг уменьшал частоту ПД 3 нейронов у 3 крыс. Частоту ПД 3 других нейронов (3 крысы) агент не изменял. Величина уменьшения частоты ПД составляла в среднем 18 % от её уровня до инъекции агента ($p > 0,05$).

ГП в дозе 50 мг/кг уменьшал частоту ПД 5 нейронов у 6 крыс в среднем на 35 % от исходного уровня ($p < 0,05$).

ГП в дозе 100 мг/кг уменьшал частоту ПД 6 нейронов у 6 крыс в среднем на 41 % от контрольного уровня ($p < 0,05$). Латентный период максимального эффекта ГП составлял 25–40 мин, торможение нейрональной активности продолжалось в течение всего времени наблюдения (максимально 280 мин) (рис. 2). Амплитуда и форма ПД нейронов не изменялись после инъекции ГП во всех дозах.

2. Изменение частоты внеклеточно отводимых по-

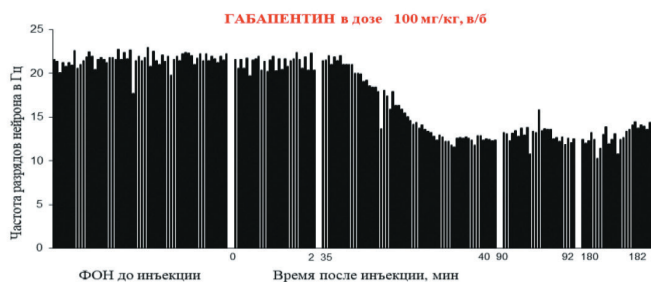


Рис. 2. Влияние габапентина в дозе 100 мг/кг при однократном системном введении на частоту потенциалов действия нейронов коры головного мозга у крыс

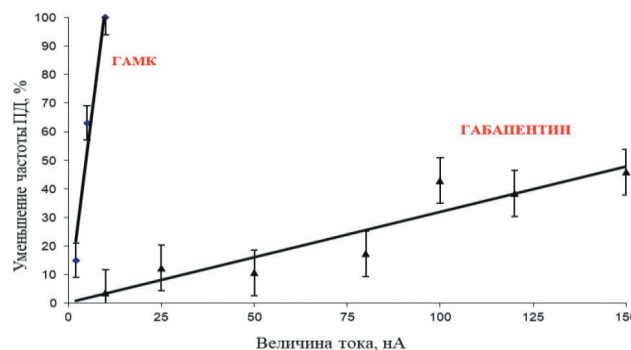


Рис. 3. Изменение частоты внеклеточно отводимых потенциалов действия при микроионофоретическом подведении ГАМК и габапентина к нейронам фронтальной коры головного мозга крыс

тениалов действия при микроионофоретическом подведении габапентина (кривая «доза–эффект»)

Исследовано 23 нейрона у 5 крыс. ГП, подведённый в небольших количествах с помощью тока до 75–80 нА, не вызывал достоверного изменения частоты ПД нейронов ($p > 0,05$). При токах от 100 до 150 нА агент достоверно уменьшал частоту ПД у 15 нейронов в дозозависимой манере ($p < 0,05$). Активность 8 нейронов не изменилась при аппликации ГП. У 10 клеток депрессирующий эффект ГП возрастал практически линейно при увеличении концентрации агента, т. е. силы изгоняющего тока (рис. 3).

Максимальный тормозящий эффект ГП при токе 150 нА составлял 60 % от исходной частоты (8 нейронов). У большинства клеток торможение было менее 50 %. Полного блока генерации ПД не наблюдали ни в одном случае.

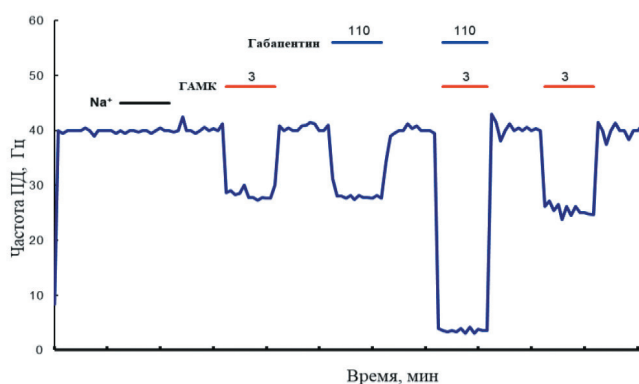


Рис. 4. Влияние габапентина на вызываемое ГАМК торможение импульсной электрической активности нейронов фронтальной коры головного мозга у крысы
Примечания: цифрами на графике обозначена сила изгоняющего тока в нА. Источник: Колик Л.Г. и Кожевкин С.Н., 2018.

3. Влияние габапентина на вызываемое ГАМК торможение импульсной электрической активности нейронов

Поскольку ГАМК при микроэлектрофоретическом подведении вызывает сильное торможение импульсной активности нейронов, уменьшая частоту ПД (рис. 3), в следующем фрагменте исследования подобраны для ГАМК изгоняющие токи такой силы, чтобы её тормозящий эффект составлял не более 50 % от величины исходной спонтанной активности нейронов. Исследовали 24 нейрона фронтальной коры. У большинства нейронов (16 клеток) наблюдали увеличение под влиянием ГП тормозящих ответов на ГАМК. Конечный тормозящий ответ (уменьшение частоты спайков) при одновременном подведении агентов превышал сумму унитарных ответов на ГАМК и ГП, подведённых раздельно. Увеличение суммарных тормозных ответов обычно составляло 20–40 % от арифметической суммы унитарных ответов на ГАМК и ГП. Потенцирования ГАМК эффекта, т. е. резкого возрастания их в два и более раз не наблюдали. Типичный пример экспериментов этой серии представлен на рис. 4. У остальных 8 нейронов наблюдали аддитивный эффект, т. е. арифметическое сложение унитарных тормозных ответов ГАМК и ГП.

4. Взаимодействие габапентина и этанола при одновременном электрофоретическом подведении агентов к мембране нейронов

Этанол при электроосмотическом подведении к нервным клеткам коры головного мозга может вызывать два противоположных эффекта. При аппликации в малых количествах (изгоняющие токи менее 30 нА) этанол вызывает увеличение частоты ПД многих корковых нейронов. При подведении с помощью токов более 30 нА этанол вызывает уменьшение частоты ПД. Нередко оба эффекта можно наблюдать на одном и том же нейроне.

Исследовано 37 нейронов с возбуждающим типом ответа на этанол и 45 нейронов с ответом тормозящего типа. Установлено, что возбуждающие ответы нейронов на этанол не изменялись ($p > 0,05$) под влиянием ГП у всех исследованных нейронов (рис. 5), хотя у некоторых из них наблюдалась тенденция к депрессии нейрональной активности.

Ответы тормозящего типа, вызываемые этанолом, увеличивались ($p < 0,05$) на фоне ГП у всех исследованных клеток (рис. 6а). Во всех случаях наблюдали арифметическое сложение величин унитарных тормозных ответов нейронов на агенты (аддитивное взаимодействие). Увеличенные ответы на этанол можно было наблюдать ещё через 90 мин после прекращения аппликации ГП как последствие последнего (рис. 6б).

Обсуждение

В настоящей работе с помощью метода микроионофореза изучен характер влияния ГП на чувствительность постсинаптической мембраны нейронов фронтальной коры головного мозга к одному из основных медиаторов ЦНС – ГАМК. В научной литературе имеются немногочисленные и весьма противоречивые данные о влиянии ГП на медиаторные системы ЦНС. Первые исследователи начале 90 годов не обнаружили влияния ГП на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [12].

Однако в последствии *Roberto M., et al.* (2008) обнаружили взаимодействие ГП с ГАМК-рецепторами, хотя во многих работах обзорного типа подчеркива-

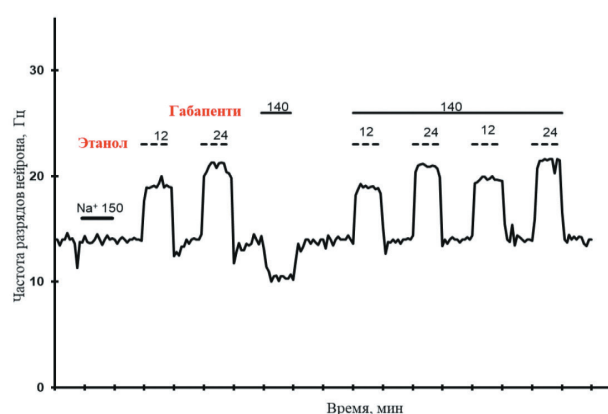


Рис. 5. Габапентин не влияет на индуцированные этанолом возбуждающие ответы нейронов при микроионофоретическом подведении

Примечания: цифрами на графике обозначена сила изгоняющего тока в нА.

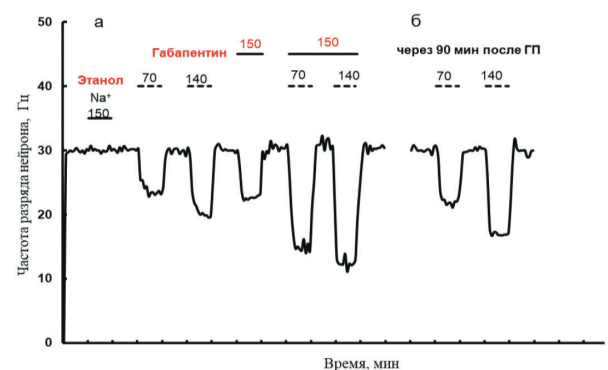


Рис. 6. Габапентин увеличивает индуцированное этанолом торможение нейронов при микроионофоретическом подведении

Примечания: цифрами на графике обозначена сила изгоняющего тока в нА.

ется недостаточная изученность механизма действия ГП [9]. В первой серии опытов была проведена оценка влияния ГП на электрическую активность нейронов при системном введении. Установлено, что препарат достоверно уменьшал частоту импульсной электрической активности нейронов фронтальной коры головного мозга у крыс. Наблюдавшийся эффект развивался медленно, был неглубоким и продолжался несколько часов после инъекции ГП.

Во второй серии опытов ГП при микроионофоретическом подведении к отдельным нервным клеткам центрально-депрессивное действие препарата подтвердилось на клеточно-мембранном уровне. На рис. 3 представлена кривая зависимости тормозного эффекта ГП от дозы при подведении непосредственно к мембране нервной клетки. Очевидно, что угнетающий эффект ГП существенно меньше депрессии, вызываемой тормозным медиатором ГАМК, производным которого является ГП. Кривая доза–эффект для ГП сильно приближена к оси абсцисс и сдвинута вправо относительно кривой ГАМК, что косвенно свидетельствует о различных нейрональных мишенях ГП и ГАМК.

Значимым результатом проведенного исследования явилось возрастание тормозящего действия ГАМК на активность нейронов фронтальной коры головного мозга под влиянием ГП. Этот эффект нельзя назвать потенцированием действия ГАМК, так как «потенцирование» предполагает резкое увеличение эффекта нейротрансмиттера в 2–3 и более раз, тогда как увеличение тормозящего эффекта ГАМК под влияние ГП было сравнительно небольшим и не достигало такой степени. Следовательно, можно говорить лишь о модуляции депрессирующего эффекта ГАМК и об аллостерическом влиянии ГП на постсинаптические ГАМК–рецепторы. Следует отметить, что ни у одного из ранее изученных нами «антиаддиктивных» агентов, включая аналогов ГАМК (акампросата, топирамата) не отмечалось подобного влияния на ГАМК–ответы, большинство веществ демонстрировали аддитивный эффект с ГАМК.

Далее показан характер взаимодействия ГП с этанолом при микроионофоретическом подведении препарата к нейронам коры головного мозга у крыс. Возбуждение нейронов этанолом, подведенным к клеткам электроосмотически в «малых дозах» (изгоняющие токи менее 30 нА) не уменьшалось на фоне аппликации ГП, несмотря на то, что последний вызывал торможение клеточной активности, что является отличительной особенностью ГП среди большинства лекарственных средств, применяемых для лечения алкоголизма и исследованных нами ранее. Сходство у ГП отмечается лишь с акампросатом, который также не влияет на возбуждение, вызываемое этанолом [13].

Ранее мы предположили, что возбуждающий от-

вет нейронов на этанол является электрографическим маркером, соответствующим поведенческим эффектам алкоголя в малых дозах. Если наша гипотеза верна, то отсутствие влияния ГП на этаноловое возбуждение указывает на возможную неэффективность ГП в предотвращении развития первичной алкогольной мотивации и компульсивного влечения во время формирования алкогольной зависимости, что подтверждается данными клинических исследований, согласно которым ГП не уменьшает или слабо влияет на компульсивное влечение пациентов к алкоголю и на частоту алкогольных эксцессов [14].

Показано, что ГП при микроионофоретическом подведении увеличивал торможение нейронов, вызываемое этанолом, подведенным электроосмотически в «больших дозах» (изгоняющие токи более 30 нА). Взаимодействие ГП и этанола имело аддитивный характер, что свидетельствует о разных мишенях агентов в ЦНС, поскольку в случае взаимодействия ГП и этанола с одним и тем же рецептором можно было бы ожидать или ослабления результирующего тормозного ответа клетки, или его возрастания по типу потенцирования. Усиление под влиянием ГП этанол-индуцированного торможения дополнительно свидетельствует о центрально-депрессивном эффекте ГП, который, по-видимому, лежит в основе антиаддиктивных свойств препарата. Выявленный характер взаимодействия ГП с этанолом во многом имеет сходство с действием налтрексона [15] и топирамата [16], показанное нами ранее, что позволяет отнести ГП к веществам центрально-депрессивного типа действия. Полученные данные согласуются с ЭЭГ-исследованиями *Pietrzak B, et al.* (2006), выполненными на кроликах, где было показано усиление под действием ГП угнетающего эффекта этанола на ЦНС в области гиппокампа и фронтальной коры [17].

Опираясь на данные литературы и собственные экспериментальные исследования, можно сделать вывод о рациональности использования ГП для профилактики алкоголизма, особенно в период ремиссии, поскольку препарат устраняет бессонницу и дисфорию, часто возникающие при отмене алкоголя [8, 18]. Кроме того, имеются данные о высокой эффективности ГП при совместном применении с антагонистом опиатных рецепторов налтрексоном – современным средством выбора при фармакотерапии алкоголизма и других наркоманий [19].

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Колик Л.Г. – постановка задачи, написание текста, редактирование, финальное утверждение; Кожечкин С.Н. – разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колик Лариса Геннадьевна*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: lgkolik@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9847-8058

д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Кожечкин Сергей Николаевич

к. м. н., в. н. с., лаборатории фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kolik Larisa*Corresponding author*

e-mail: lgkolik@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-9847-8058

Doctor of Biological Sciences, Professor of RAS, head Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Kozhechkin Sergey

Candidate of Medical Sciences leading researcher Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

- Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI. Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1988;145(12):1501–6. DOI: 10.1176/ajp.145.12.1501
- Malcolm R, Myrick H, Roberts J, et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med*. 2002;17(5):349–55.
- Poulos CX, Zack M. Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behav Pharmacol*. 2004;15(7):503–12.
- Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther*. 2017; 6 Suppl 1:25–33. DOI: 10.1007/s40122-017-0091-4
- Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(1):113–124. DOI: 10.1080/13543784.2018.1417383
- Leung JG, Hall-Flavin D, Nelson S, et al. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. *Ann Pharmacother*. 2015;49(8):897–906. DOI: 10.1177/1060028015585849
- Furieri FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1691–700.
- Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):70–7. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11950
- Roberto M, Gilpin NW, O'Dell LE, et al. Cellular and behavioral interactions of gabapentin with alcohol dependence. *J Neurosci*. 2008;28(22):5762–71. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0575-08.2008.
- Lanneau C, Green A, Hirst WD, et al. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2001; 41(8):965–75.
- Stefani A, Spadoni F, Giacomini P, et al. The effects of gabapentin on different ligand- and voltage-gated currents in isolated cortical neurons. *Epilepsy Res*. 2001;43(3):239–48.
- Rock DM, Kelly KM, Macdonald RL. Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. *Epilepsy Res*. 1993;16(2):89–98.
- Кожечкин С.Н., Медникова Ю.С., Колик Л.Г. Электрофизиологическое исследование влияния акампросата на нейроны фронтальной коры большого мозга крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – Т.76. – №6. – С.3–6. [Kozhechkin SN, Mednikova YuS, Kolik LG. Elektrofiziologicheskoe issledovanie vliyaniya akamprosata na neirony frontal'noi kory bol'shogo mozga krys. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(1):3–6. (In Russ).]
- Bisaga A, Evans SM. The acute effects of gabapentin in combination with alcohol in heavy drinkers. *Drug Alcohol Depend*. 2006;83(1):25–32.
- Кожечкин С.Н., Колик Л.Г., Медникова Ю.С. Влияние налтрексона на импульсную электрическую активность нейронов коры головного мозга крыс и его взаимодействие с этанолом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2013. – Т.155. – №5. – С.590–594. [Kozhechkin SN, Kolik LG, Mednikova YuS. Effects of naltrexone on firing activity of rat cortex neurons and its interactions with ethanol. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013;155(5):639–642. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-013-2214-1
- Кожечкин С.Н., Медникова Ю.С., Колик Л.Г. Электрофизиологическое исследование влияния топирамата на нейроны коры головного мозга крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2014. – Т.77. – №8 – С.3–6. [Kozhechkin SN, Mednikova YuS, Kolik LG. Elektrofiziologicheskoe issledovanie vliyaniya topiramata na neirony kory golovno mozga krys. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014;77(8):3–6. (In Russ).]
- Pietrzak V, Czarnecka E. The effect of combined administration of ethanol and gabapentin on rabbit electroencephalographic activity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;99(5):383–90. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_518.x
- Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(1):113–124. DOI: 10.1080/13543784.2018.1417383
- Anton RF, Myrick H, Wright TM, et al. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):709–17. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10101436