
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского
Биология. Химия. Том 12 (78). 2026. № 1. С. 56–75.

УДК 591.5:612.821.4

DOI 10.5281/ZENODO.19654388

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ ПРЕПАРАТОВ, СТИМУЛИРУЮЩИХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ, В КОРРЕКЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ

Балакирева Г. А., Балакирева Е. А.

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет», Донецк, Россия
E-mail: g.a.balakireva@mail.ru*

В экспериментах на высокотревожных самцах белых крыс исследована возможность коррекции индуцированных длительным введением этанола поведенческих нарушений с помощью введения блокатора ауторецепторов дофамина (сульпирида), предшественника синтеза дофамина (L-ДОФА) и ингибитора МАО-Б (селегилина). Показано, что L-ДОФА и селегилин восстанавливают значения депрессивности у алкоголизованных крыс до исходных значений, селегилин в некоторой степени компенсирует угнетение двигательной активности, вызванное этанолом. Сульпирид не влияет на тревожность и усиливает угнетение исследовательского поведения, а также депрессогенный эффект этанола у экспериментальных животных. Ингибирование МАО-Б потенцирует этанолиндукционное угнетение эмоциональности.

Ключевые слова: тревожность, депрессивность, двигательная активность, исследовательская активность, эмоциональность, этанол, селегилин, L-ДОФА, сульпирид.

ВВЕДЕНИЕ

Патогенез зависимостей от психоактивных веществ, одним из которых является этанол, известен. Ведущая роль в механизмах развития этих зависимостей принадлежит изменению функционирования катехоламинергической системы, что, по мнению исследователей, в основном является генетически детерминированным явлением [1–3]. По мнению большинства источников литературы, основную роль в механизмах развития зависимостей играют D2-дофаминовые рецепторы и обмен дофамина в целом [4–6]. Мишенью для действия психоактивных веществ являются дофаминергические эмоциогенные структуры мозга, в частности, миндалина (миндалины) [2, 7]. Известно, что этанол ингибирует активность миндалины, что первоначально несколько снижает тревожность, формируя ложное ощущение расслабленности, и подкрепляет чувство зависимости [8–10]. Длительное

употребление алкоголя индуцирует развитие патологического круга, в основе которого лежит процесс смены усиленной продукции нейронами дофамина и компенсаторного снижения его содержания в синаптической щели. В результате нарастают тревожность и агрессивность, что влечет за собой как психоэмоциональные, так и социальные последствия [6, 11]. В развитии тревожных состояний основную роль играют центральное и базолатеральное ядра миндалины, которые получают обширную дофаминергическую иннервацию от вентрального тегмента. Часть этих проекций оканчивается на ГАМКергических вставочных нейронах данных ядер, тормозящихся через D1-рецепторы, что в свою очередь растормаживает собственные нейроны базолатерального и центрального ядер миндалины. Результатом чего является увеличение тревожности [8, 12].

К настоящему времени до конца не исследован вопрос о том, имеются ли какие-либо особенности в дофаминергической передаче у животных с разным уровнем тревожности на уровне миндалины, в отличие от данных, касательно различий в выделении дофамина в данной структуре мозга.

Вместе с тем известно, что дисфункция моноаминовой нейротрансмиссии в эмоциогенных зонах мозга является ключевым элементом патогенетических механизмов психоэмоциональных расстройств, включая не только тревожные состояния, но и нарушения моторики и депрессивные эпизоды [13, 14]. Этанол, как сказано выше, оказывает влияние на функциональную активность катехоламинергических и ГАМК-ергических нейронов, модифицируя характеристики нейрональной мембраны и, таким образом, изменяя порог возбудимости нейронов, что закономерно сказывается на реализации высших когнитивных функций [15, 16].

Учитывая сказанное выше, представляется возможным исследование влияния препаратов, избирательно влияющих на разные звенья активности дофаминергического синапса, с целью изучения их коррекционного эффекта на этанолиндукцированные нарушения психоэмоциональной сферы животного организма с учетом его индивидуальных особенностей. Такой индивидуальный подход позволил бы значительно повысить эффективность оказания медицинской помощи.

Таким образом, целью данного фрагмента комплексной работы явилась оценка возможности компенсации этанолиндукцированных психоэмоциональных расстройств у высокотревожных самцов белых крыс, с помощью препаратов разного механизма действия, стимулирующих передачу в дофаминергическом синапсе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модельный эксперимент выполнялся на 33 высокотревожных половозрелых особях самцов белых крыс массой 180–220 г., которые были отобраны для исследования с помощью соответствующей методики, описание которой будет приведено ниже. Все животные содержались в стандартных условиях вивария (12/12 световой режим дня, свободный доступ к воде и пище). Все исследования были выполнены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию

лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья № 85-23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [17]. Тестирование в батарее поведенческих тестов проводилось в первой половине дня. В проведенной работе для оценки поведения животных использовали набор следующих установок: приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле и тест Порсолта.

Для определения уровня тревожности у крыс использовали приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) [18], изготовленный из черного пластика, с линейными размерами рукавов 45×10 см, расположенный над уровнем пола на высоте 80 см. Размер центральной площадки составлял 10×10 см, высота бортиков закрытых рукавов – 10 см. В начале эксперимента крысу осторожно помещали в центр лабиринта и вели визуальное наблюдение за ее поведением. После завершения испытания с каждой крысой, лабиринт подвергался очистке: его внутренняя поверхность обрабатывалась сначала влажными, затем сухими салфетками, а также раствором этилового спирта для устранения запаха. В течение пятиминутного теста фиксировались следующие параметры: общее время, которое животное проводило на открытых участках лабиринта (центральная платформа и открытые рукава), а также количество повторных заходов в открытое пространство.

Для оценки двигательной и исследовательской активности экспериментальных животных использовали 5-минутное тестирование в открытом поле (норковая камера) [19]. Экспериментальная установка открытое поле – это открытый ящик, изготовленный из полимерного материала, с габаритами 60×60×40 см. В основание ящика помещен пластиковый квадрат, обработанный изнутри зелено-бирюзовой краской и возвышающийся на 3 см над дном конструкции. Поверхность пола размечена тонкими линиями белого цвета, формирующими девять равновеликих квадратов со сторонами 20 см. По границам этих квадратов расположены небольшие отверстия («норки») диаметром 3 см. Об исследовательском поведении судили по суммарному количеству вертикальных стоек и заглядываний в отверстия-норки, а о двигательной активности – по сумме пересеченных квадратов за время пребывания особи в установке. Кроме того, оценивали частоту актов груминга. В процессе исследования крыс аккуратно помещали в центральную зону арены, после чего в течение пяти минут велось визуальное наблюдение и фиксация их действий. После завершения теста с каждым животным внутренняя часть установки очищалась сначала влажной, а затем сухой тканью. Для удаления запахов применяли обработку раствором этанола.

Для выявления депрессивности у животных применялся тест принудительного плавания, разработанный Порсолтом [20]. Эксперимент заключался в помещении крыс в наполненный водой (27–28 °С) прозрачный цилиндр объемом 20 литров и высотой 30 см. В шестиминутный период наблюдения фиксировали следующие параметры: количество и продолжительность эпизодов полной неподвижности, время активного и пассивного плавания. Кроме того, оценивалось число фекальных болюсов, которое служило индикатором эмоционального состояния животных.

Особей с высоким уровнем тревожности отбирали по результатам тестирования в ПКЛ группы самцов, включающей 90 крыс по минимальной общему времени их

нахождения на открытом пространстве лабиринта (открытые рукава и центральная платформа). После моделирования длительной алкоголизации (10 %-ным раствором этилового спирта из расчета 2 г/кг веса животного, 14 дней, вн/бр [24]) отобранные 33 высокотревожные крысы были случайным образом разделены на 3 экспериментальные подгруппы по 11 особей в каждой для введения препаратов, оказывающих избирательное влияние на разные звенья передачи в дофаминергическом синапсе. Самцы первой подгруппы (подгруппа СУЛ) получали инъекции блокатора рецепторов обратного захвата дофамина сульпирида («Eglonyl», Sanofi Winthrop Industrie, France, вн/бр, 14 дней в дозе 10 мг/кг [21]). Самцы второй подгруппы (подгруппа L-Д) – предшественника синтеза дофамина L-ДОФА («Madopar», Roche S.p.A., Italy, вн/бр, 14 дней в дозе 50 мг/кг [22]). Особи третьей подгруппы (подгруппа СЕЛ) – ингибитора фермента МАО-Б селегилина («Jumex», CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private, Co. Ltd., Hungary, 14 дней в дозе 3 мг/кг [23]). Алкоголизацию моделировали путем двухнедельного внутрибрюшинного введения раствора этилового спирта в виде 10 % раствора из расчета 2 г/кг веса животного [24].

Таким образом, каждое из экспериментальных животных подвергалось троекратному тестированию: в исходных (контрольных) условиях, после двухнедельного введения этанола и после введения одного из описанных выше фармакологических агентов.

Комплексный анализ поведенческих особенностей лабораторных животных, известный как поведенческое фенотипирование, представляет собой методологию, направленную на унификацию процедур сбора и интерпретации данных о поведении. Целью является выявление индивидуальных различий, охватывающих широкий спектр реакций: от базовых моторных функций до особенностей эмоционального и психического состояния [25, 27]. Предварительное выполнение поведенческого фенотипирования имеет практическую ценность, поскольку позволяет определить специфические паттерны реагирования подопытных животных на различные внешние стимулы.

Индивидуальные различия в поведенческих реакциях, как показывают результаты ряда научных работ [27–29], объясняются биохимическими особенностями функционирования различных мозговых отделов, которые являются базисом для реализации нейрофизиологических и нейрохимических механизмов. Данный факт предоставляет перспективы для разработки более эффективных методов терапии эмоциональных расстройств различного происхождения.

В наших исследованиях для отбора высокотревожных особей исходная группа крыс была протестирована в условиях ПКЛ. По результатам выявленного суммарного времени их пребывания на открытом пространстве по сигмальному отклонению ($\pm 0,67\delta$) [28] производилось разделение животных на особей с высокой, средней и низкой тревожностью. Крысы, показавшие высокий уровень тревожности, что соответствовало минимальному времени пребывания на открытом пространстве лабиринта, были отобраны для дальнейшего исследования.

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Учитывая, что по результатам предварительной проверки гипотезы о

нормальном распределении данных по тесту Колмогорова-Смирнова нормальность не подтвердилась, в дальнейшем в работе использовали непараметрические методы математической статистики (U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных). Принятый уровень значимости составлял 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены результаты влияния двухнедельной алкоголизации на основные показатели поведения высокотревожных животных в используемой батарее тестов.

Прежде всего, следует отметить, что суммарное время пребывания в открытом пространстве лабиринта, которое обратно пропорционально уровню тревожности животных, достоверно не изменилось у особей с исходно высоким уровнем тревожности. Однако животные стали меньше (в 4 раза, $p < 0,05$) выходить на открытое пространство, что указывает на неокторые анксиогенный эффект длительного введения этанола на данных крыс.

Анализ поведения обследуемой группы высокотревожных самцов в открытом поле выявил существенное (в 3,6–3,9 раза, $p < 0,05$) сокращение проявлений двигательной и исследовательской активности на фоне алкоголизации. Груминговая же активность самцов осталась на прежнем уровне.

Проведенное исследование показало, что двухнедельная алкоголизация оказала депрессогенный эффект у самцов с исходно повышенной тревожностью. Об этом свидетельствуют результаты теста Порсолта, где было зафиксировано увеличение общего времени неподвижности и числа эпизодов замирания в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Параллельно наблюдалось снижение общей продолжительности активного плавания в 1,2 раза ($p < 0,05$). Некоторые авторы используют в качестве критерия оценки депрессивности лабораторных животных величину индекса депрессивности, который рассчитывается как отношение суммарного времени неподвижности к времени активного плавания [30, 31]. Анализ данного показателя в наших исследованиях показал, что при контрольном тестировании у высокотревожных самцов индекс депрессивности составил $0,36 \pm 0,048$, в то время как после алкоголизации – $0,59 \pm 0,031$ ($p < 0,05$), что подтверждает этанолиндуцированное усиление депрессивности у подопытной группы самцов, на что указывалось выше. При этом, имело место сокращение проявлений эмоциональности в в 1,6 раза ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено сокращение количества заныриваний в тесте Порсолта у животных относительно исходных значений в 2,3 раза ($p < 0,05$) после алкоголизации. В литературе нет четких указаний относительно трактования данного поведенческого акта в условиях проведения вынужденного плавания (или теста Порсолта), проявляющегося в виде активного погружения особи в воду (заныривания) с последующим касанием дна и отталкивания от него с выходом на поверхность воды. Учитывая отрицательную корреляцию с суммарным временем неподвижности и индексом депрессивности, можно предполагать, что заныривания могут указывать на активный поиск особью выхода из непривычной для ее водной среды установки (как и попытки вылезти из емкости с водой). Соответственно, установленное сокращение заныриваний так же

может свидетельствовать в пользу увеличения депрессивности экспериментальных животных.

Таблица 1
Показатели поведения у высокотревожных крыс в исходных условиях и после длительной алкоголизации ($X \pm m$)

Поведенческие показатели	Этап исследования	
	исходное тестирование (контроль)	алкоголизация (условный контроль)
Время пребывания в открытых рукавах, с	46,2±9,14	52,8±6,17
Выходы в открытое пространство	1,2±0,17	0,3±0,11*
Исследовательская активность	25,8±3,28	6,7±1,36*
Двигательная активность	22,1±2,78	6,2±1,49*
Частота актов груминга	3,8±0,74	3,1±0,56
Время неподвижности, с	85,9±10,2	119,1±10,26*
Время пассивного плавания, с	33,8±4,12	39,1±5,04
Время активного плавания, с	240,3±18,73	201,8±9,24*
Общее количество периодов неподвижности	22,5±2,12	31,7±3,09*
Количество фекальных болюсов	4,6±0,67	2,9±0,46*
Количество заныриваний	1,8±0,27	0,8±0,22*

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении исходных (контрольных) значений показателей с результатами алкоголизации.

Анализ влияния препаратов, оказывающих влияние на разные звенья передачи в дофаминергическом синапсе высокотревожных самцов белых крыс, показал следующее. Как видно из фрагмента А рисунка 1, введение предшественника синтеза дофамина L-ДОФА и ингибитора МАО-В селегилина привело к существенному (в 2,3–2,8 раза, $p < 0,05$) снижению тревожности у высокотревожных алкоголизированных особей в сравнении как с контрольными значениями, так и результатами, которые были получены на фоне алкоголизации. Вместе с тем, L-ДОФА не изменил частоту повторных выходов на открытое пространство лабиринта экспериментальных животных, в то время как после введения селегилина самцы вообще перестали совершать повторные выходы (см.рис. 1, Б). Блокирование рецепторов обратного захвата сульпиридом достоверно не повлияло на данные показатели поведения экспериментальных животных в ПКЛ.

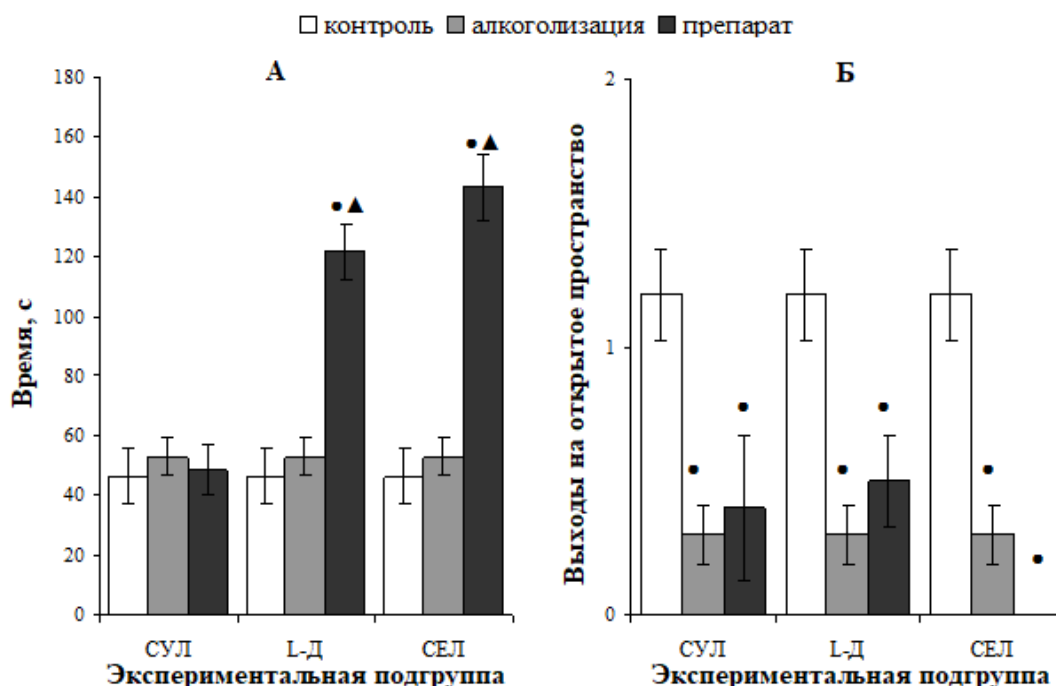


Рис. 1. Характер влияния двухнедельной алкоголизации и последующего введения фармакологических агентов на время пребывания на открытом пространстве лабиринта (А) и количество повторных выходов на него (Б) самцов высокотревожных белых крыс.

Примечание: ● – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и введения фармакологических препаратов; СУЛ – подгруппа животных, получавших сульпирид после алкоголизации; L-Д – подгруппа животных, получавших L-ДОФА после алкоголизации; СЕЛ – подгруппа животных, получавших селегилин после алкоголизации.

В открытом поле установлено, что используемые фармакологические агенты разного механизма действия на дофаминергический синапс не скорректировали индуцированного этанолом сокращения исследовательского поведения у высокотревожных самцов (рис. 2, А). Введение блокаторов рецепторов обратного захвата дофамина сульпирида привело к полному угнетению исследовательского поведения у животных ($p < 0,05$). Селегилин, вводимый алкоголизированным особям, несколько повысил двигательную активность экспериментальных животных. Так, количество пересеченных квадратов возросло в 1,9 раза ($p < 0,05$) относительно результатов, полученных после алкоголизации (см. рис. 2, Б). Исходных значений полученные результаты не достигли, а оставались сниженные относительно них в 1,8 раза ($p < 0,05$).

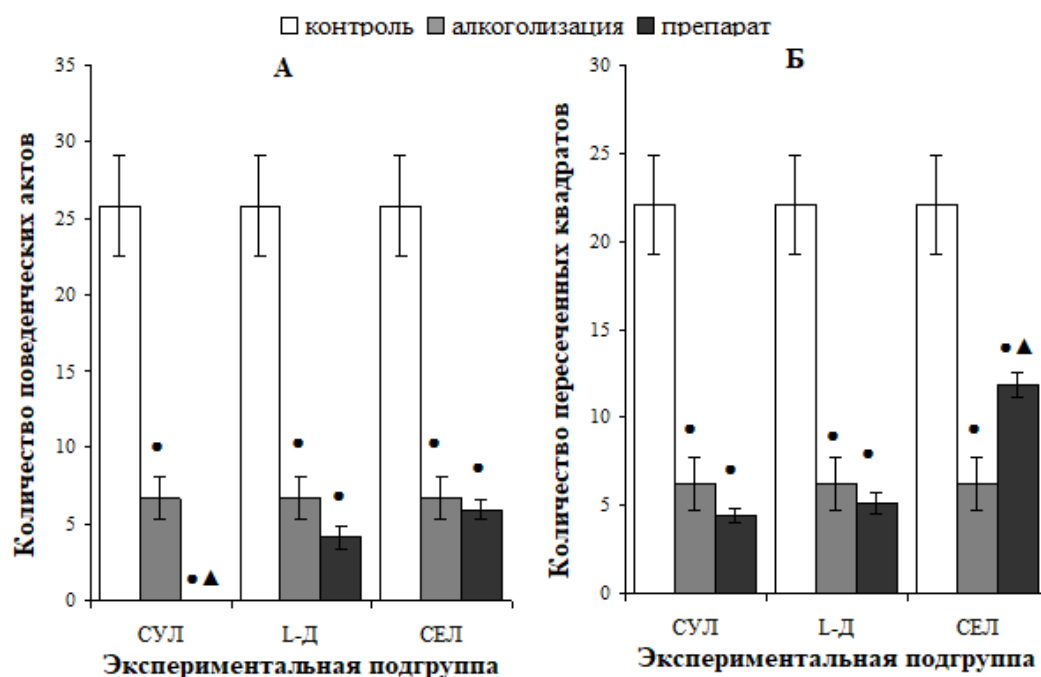


Рис. 2. Характер влияния двухнедельной алкоголизации и последующего введения фармакологических агентов на исследовательскую (А) и двигательную (Б) активность в открытом поле у самцов высокотревожных белых крыс.

Примечание: • – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и введения фармакологических препаратов; СУЛ – подгруппа животных, получавших сульпирид после алкоголизации; L-Д – подгруппа животных, получавших L-ДОФА после алкоголизации; СЕЛ – подгруппа животных, получавших селегилин после алкоголизации.

Груминговое поведение не выявило чувствительности как к длительному введению этанола, так и к блокированию ауторецепторов дофамина сульпириду (рис. 3). В подгруппах L-Д и СЕЛ груминг на фоне действия препаратов сокращался (в 2,4–2,8 раза, $p < 0,05$).

Кроме того, у самцов подгрупп L-Д и СЕЛ установлено достоверное сокращение суммарного времени неподвижности в тесте Порсолта в 1,3–1,7 раза ($p < 0,05$) в сравнении с численными значениями данного показателя, которые были получены после алкоголизации (рис. 4, А). Данный факт указывает на антидепрессивный эффект введения предшественника синтеза дофамина и блокатора ингибитора МАО-Б на высокодепрессивных самцов, сопровождающийся восстановлением их исходного (контрольного) уровня депрессивности. Блокирование же ауторецепторов дофамина сульпиридом, напротив, усилило в 1,9 раза ($p < 0,05$) депрессогенный эффект этанола у экспериментальных животных. Снижение депрессивности у самцов подгрупп L-Д и СЕЛ нашел свое подтверждение при анализе других показателей поведения крыс в

тесте Порсолта. Так, у них наблюдалось снижение до исходных значений частоты замираний в 1,3–1,4 раза ($p < 0,05$) (см. рис. 4, Б). Восстановление до контрольных значений количества замираний у животных подгруппы СУЛ несколько противоречит увеличению маркерного показателя депрессивности данного теста.

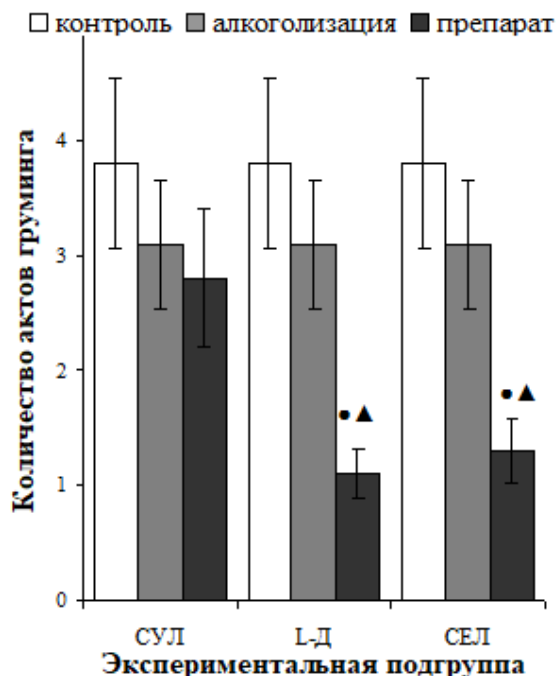


Рис. 3. Характер влияния двухнедельной алкоголизации и последующего введения фармакологических агентов на груминговое поведение активность в открытом поле у самцов высокотревожных белых крыс.

Примечание: • – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и введения фармакологических препаратов; СУЛ – подгруппа животных, получавших сульпирид после алкоголизации; L-Д – подгруппа животных, получавших L-ДОФА после алкоголизации; СЕЛ – подгруппа животных, получавших селегилин после алкоголизации.

Общее время пассивного плавания у всех подгрупп высокотревожных самцов достоверно не изменялось на разных этапах исследования (рис. 5, А). Время активного плавания, сократившееся после алкоголизации, у особей СУЛ подгруппы продолжило сокращаться (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и достигло значений, которые в 1,5 раза ($p < 0,05$) были ниже исходных. В подгруппах L-Д и СЕЛ данный показатель возрос в 1,2–1,3 раза ($p < 0,05$) достигнув исходных значений (см.рис. 5, Б).

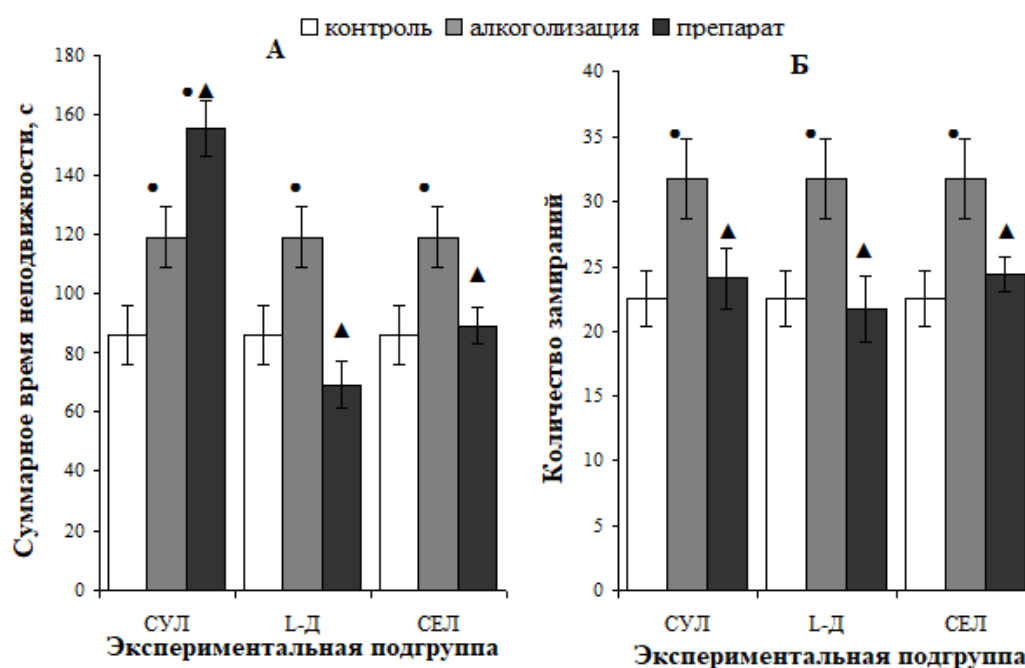


Рис. 4. Характер влияния двухнедельной алкоголизации и последующего введения фармакологических агентов на суммарное время неподвижности (А) и количество периодов неподвижности (Б) в тесте Порсолта у самцов высокотревожных белых крыс.

Примечание: ● – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и введения фармакологических препаратов; СУЛ – подгруппа животных, получавших сульпирид после алкоголизации; L-Д – подгруппа животных, получавших L-ДОФА после алкоголизации; СЕЛ – подгруппа животных, получавших селегилин после алкоголизации.

Индекс депрессивности, рассчитываемый по отношению общего времени неподвижности ко времени активного плавания, изменялся соответственно описанным результатам изменения суммарного времени неподвижности. Увеличившийся после алкоголизации показатель продолжал возрастать в подгруппе СУЛ (в 1,7 раза ($p < 0,05$) относительно условного контроля и в 2,8 раза ($p < 0,05$) относительно исходных значений) и сокращался до исходных значений в подгруппах L-Д и СЕЛ ($p < 0,05$).

На индуцированное этанолом угнетение эмоциональности у экспериментальных крыс введение им сульпирида и L-ДОФА не повлияло (рис. 6, А), в то время как селегилин усилил данную тенденцию, что привело к сокращению количества фекальных болюсов у животных в подгруппе СЕЛ в 2,6 раза ($p < 0,05$) относительно условного контроля. Таким образом, относительно исходных значений эмоциональность высокотревожных животных данной подгруппы сократилось в 4,2 раза ($p < 0,05$).

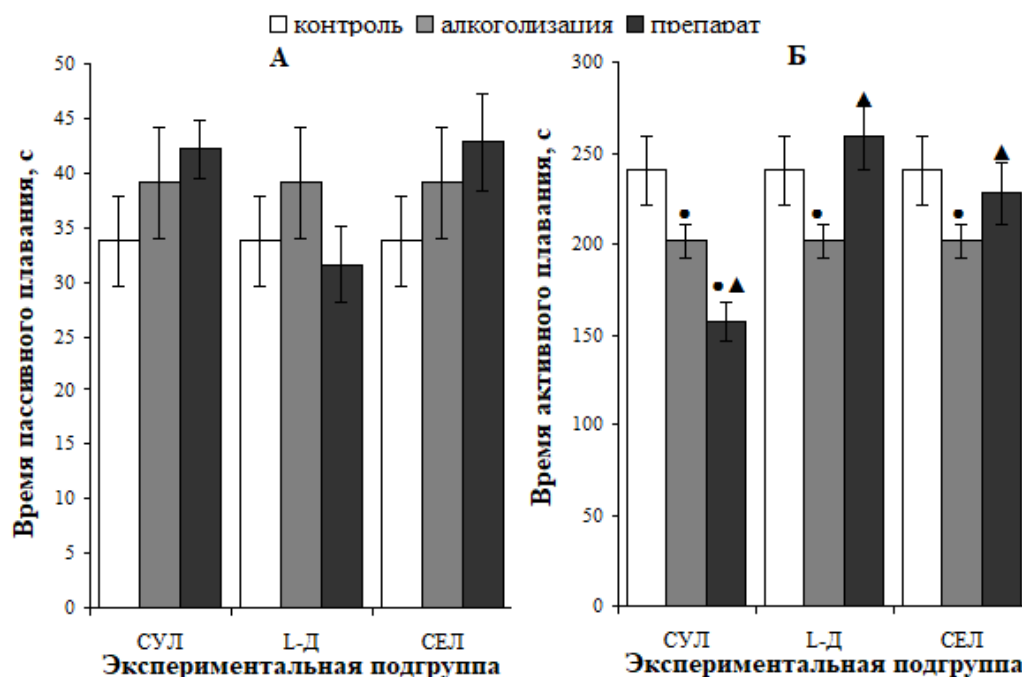


Рис. 5. Характер влияния двухнедельной алкоголизации и последующего введения фармакологических агентов на суммарное время пассивного (А) и активного (Б) плавания в тесте Порсолта у самцов высокотревожных белых крыс.

Примечание: ● – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и введения фармакологических препаратов; СУЛ – подгруппа животных, получавших сульпирид после алкоголизации; Л-Д – подгруппа животных, получавших L-ДОФА после алкоголизации; СЕЛ – подгруппа животных, получавших селегилин после алкоголизации.

Введение L-ДОФА и селегилина у длительно алкоголизированных особей привело к исчезновению из паттерна поведенческих реакций в тесте Порсолта заныриваний ($p < 0,05$). У крыс, получавших сульпирид, чувствительности по данному показателю не выявлено (см. рис. 6, Б).

Установленное в наших исследованиях значительное угнетение проявлений исследовательского поведения и двигательной активности у высокотревожных особей (см. рис. 2), развившееся на фоне алкоголизации, согласуется с данными, полученными в других лабораториях [32–34]. По мнению ряда ученых [35, 36], длительное воздействие этанола способно вызывать существенные нарушения в синаптической пластичности, модификации дендритных структур, а также активизацию нейродегенерации, сопровождающуюся сокращением уровней нейротрофического фактора и фактора роста нервов в гиппокампе и префронтальной коре. Подобные явления могут служить объяснением повышенной выраженности депрессивных проявлений, наблюдаемых в тесте Порсолта после продолжительной алкоголизации (см. фрагмент А рис. 4) [36, 37].

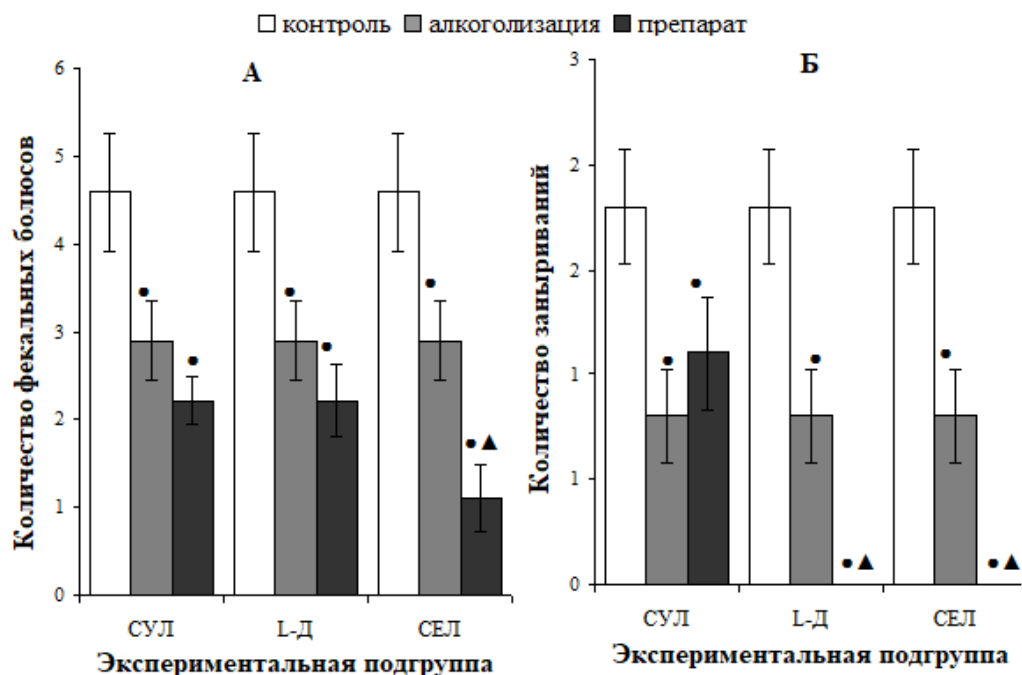


Рис. 6. Характер влияния двухнедельной алкоголизации и последующего введения фармакологических агентов на эмоциональность (А) и количество занывиваний (Б) в тесте Порсолта у самцов высокотревожных белых крыс.

Примечание: ● – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями; ▲ – отличия статистически достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей алкоголизации и введения фармакологических препаратов; СУЛ – подгруппа животных, получавших сульпирид после алкоголизации; L-Д – подгруппа животных, получавших L-ДОФА после алкоголизации; СЕЛ – подгруппа животных, получавших селегилин после алкоголизации.

Однако, ряд авторов [38, 39] указывают о потенциальном увеличении поведенческой активности и исследовательского поведения у лабораторных грызунов при введении этанола, что расходится с результатами, полученными нами в описываемом и ранее проведенными [29, 40] исследованиям, а также другими исследовательскими группами [41, 42]. По мнению Тригуб М. М. с соавт. Увеличение депрессивной компоненты в психоэмоциональном профиле животного организма отчасти обусловлено и влиянием этанола на опиоидергическую систему мозга, которая, в свою очередь, принимает участи в процессе экзотоза медиаторов тормозного и возбуждающего действия [43].

Препараты, воздействующие на дофаминергическую систему посредством стимуляции – будь то через ингибирование обратного захвата (сульпирид) или фермента распада медиатора (селегилин), или увеличение уровня его предшественника (L-ДОФА) – показывают эффективность в облегчении психоэмоциональных нарушений, вызванных этанолом, степень которой

определяется индивидуально-типологическими особенностями животного организма. Последние, в свою очередь, определяются такими генетически детерминированными особенностями функционирования нейромедиаторных систем как рецепторный профиль, активность ферментов синтеза и деградации медиатора. Факт возможности коррекции этанолиндуцированных нарушений аффективной сферы, по-видимому, обусловлен тем, что увеличение концентрации дофамина компенсирует дефицит этой нейромедиаторной системы, возникающий в результате длительного употребления алкоголя.

Проведенные ранее исследования на алкоголизированных животных описывают улучшение показателей психоэмоционального состояния подопытных при блокировании ауторецепторов дофамина [29, 40] у особей, отличающихся по другим характеристикам аффективной сферы. При этом некоторые авторы указывают на факт гибели некоторого количества дофаминергических нейронов [44]. По этой причине, применение фармакологических агентов, стимулирующих нем или иным образом дофаминергическую систему, способно нивелировать негативные последствия алкоголизации. Соответственно, замещение утраченной функции этих нейронов благоприятно сказывается на смягчении ряда аффективных расстройств, спровоцированных воздействием этанола.

В заключение следует отметить, что полученные данные позволяют утверждать, что применение сульпирида, как антагониста дофаминовых ауторецепторов, не показывает эффективности в коррекции психоэмоциональных нарушений, вызванных длительным введением этанола у высокотревожных самцов белых крыс. В то же время введение L-ДОФА, являющегося предшественником дофамина, и селегилина, как ингибитора фермента МАО-Б, высокотревожным алкоголизированным самцам крыс, способствует нормализации уровня депрессивности, повышение которой индуцируется длительной алкоголизацией у самцов данной подгруппы. При этом следует отметить частичную компенсацию вызванного этанолом снижения двигательной активности селегилином. В некоторых случаях было выявлено усиление эффектов этанола: так, сульпирид полностью убрал из поведенческого паттерна все проявления исследовательского поведения у высокотревожных алкоголизированных самцов, а селегилин усилил угнетение эмоциональности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Длительная алкоголизация высокотревожных самцов белых крыс достоверно не повлияла на суммарное время пребывания на открытом пространстве приподнятого крестообразного лабиринта, значительно (в 3,6–3,9 ($p < 0,05$) раза) сократила проявления исследовательской и двигательной активности, увеличила время неподвижности (в 1,4 ($p < 0,05$) раза) и эмоциональность (в 1,6 ($p < 0,05$) раза) в тесте Порсолта.
2. Введение блокатора ауторецепторов дофамина сульпирида в течение 14 дней алкоголизированным высокотревожным самцам белых крыс достоверно не повлияло на их уровень тревожности, двигательной активности и эмоциональности. Сульпирид полностью убрал из поведенческого репертуара

алкоголизованных высокотревожных особей проявления исследовательского поведения ($p < 0,05$) и значительно усилил (в 1,3 ($p < 0,05$) раза) показатель депрессивности.

3. Введение предшественника синтеза дофамина L-ДОФА в течение 14 дней алкоголизованным высокотревожным самцам белых крыс оказало анксиолитический и антидепрессантный эффект на подопытных животных, о чем свидетельствует существенное (в 2,3 ($p < 0,05$) раза) увеличение суммарного времени их пребывания на открытом пространстве лабиринта и сокращение времени неподвижности (в 1,7 ($p < 0,05$) раза) в тесте Порсолта. На показатели, характеризующие исследовательскую, двигательную активность и эмоциональность высокотревожных алкоголизованных самцов, L-ДОФА достоверно не повлиял.
4. Введение ингибитора МАО-Б селегилина в течение 14 дней алкоголизованным высокотревожным самцам белых крыс оказало эффекты, схожие с таковыми L-ДОФА: установлено увеличение (в 2,8 ($p < 0,05$) раза) времени пребывания на открытом пространстве лабиринта в ПКЛ и сокращение (в 1,3 ($p < 0,05$) раза) суммарного времени неподвижности в тесте Порсолта. На двигательную активность алкоголизованных высокотревожных самцов селегиллин не повлиял, однако несколько скомпенсировал этанолиндукцированное угнетение исследовательского поведения (в 1,9 ($p < 0,05$) раза). Выявлено усиление этанолиндукцированного угнетения эмоциональности (в 2,6 ($p < 0,05$) раза).

Список литературы

1. Кибитов А. О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина / А. О. Кибитов // Вопросы наркологии. – 2013. – №6. – С. 60–80.
2. Blanco-Gandía M. C. Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years / M. C. Blanco-Gandía, M. Rodríguez-Arias // Eur J Pharmacol. – 2018. – Vol. 836. – P. 89–101. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.007.
3. Kranzler H. R. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review / H. R. Kranzler, M. Soyka // JAMA. – 2018. – Vol. 320(8). – P. 815–824. DOI: 10.1001/jama.2018.11406.
4. Bagdy G. Serum dopamine-b-Hydroxylase activity and alcohol withdrawal symptoms / G. Bagdy, M. Arató // Drug and Alcohol Dependence. – 1987. – Vol. 19, №1. – P. 45–50.
5. Анохин П. К. Агонисты дофаминовых D2-рецепторов в фармакотерапии экспериментального алкоголизма / П. К. Анохин, А. Г. Веретинская, Т. В. Давыдова, И. Ю. Шамакина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 33–39. – DOI 10.25557/0031-2991.2019.1.33-39.
6. Meiser J. Complexity of dopamine metabolism / J. Meiser, D. Weindl, K. Hiller // Cell Commun Signal. – 2013. – Vol. 11(1). – P. 34. DOI: 10.1186/1478-811X-11-34.
7. van der Zwaluw C. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review / C. van der Zwaluw, R. Engels, J. Buitelaar, R. Verkes, B. Franke, R. Scholte // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10, №5. – P. 853–866. DOI: 10.2217/pgs.09.24.
8. Ахмадеев А. В. Миндалевидный комплекс мозга в механизмах алкогольной зависимости / А. В. Ахмадеев, Л. Б. Калимуллина // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47, № 2. – С. 27–44.
9. Haider A. Homer2 within the nucleus accumbens core bidirectionally regulates alcohol intake by P and Wistar rats / A. Haider, N. C. Woodward, K. D. Lominac, A. D. Sacramento, M. Klugmann, R. L. Bell, K. K. Szumlinski // Alcohol. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 533–542. DOI: 10.1016/j.alcohol.2015.03.009.

10. Stankiewicz A. M. Novel candidate genes for alcoholism-transcriptomic analysis of prefrontal medial cortex, hippocampus and nucleus accumbens of Warsaw alcohol-preferring and non-preferring rats / A. M. Stankiewicz, J. Goscik, W. Dyr, G. R. Juszczak, D. Ryglewicz, A. H. Swiergiel, M. Wieczorek, R. Stefanski // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2015. – Vol. 139, № A. – P. 27–38. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.10.003.
11. Гриневич В. П. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам / В. П. Гриневич, В. В. Немец, Е. М. Крупицкий, Р. П. Гайнетдинов, Е. А. Будыгин // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева.* – 2022. – Т. 56, № 3. – С. 13–29. – DOI: 10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29.
12. Kwon O. B. Dopamine Regulation of Amygdala Inhibitory Circuits for Expression of Learned Fear / O. B. Kwon, J. H. Lee, H. J. Kim, S. Lee, S. Lee, M. J. Jeong, S. J. Kim, H. J. Jo, B. Ko, S. Chang, S. K. Park, Y. B. Choi, C. H. Bailey, E. R. Kandel, J. H. Kim // *Neuron.* – 2015. – Vol. 88, № 2. – P. 378–389. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.001.
13. Богданова И. В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы) / И. В. Богданова // *Український вісник психоневрології.* – 2011. – Т. 19 (67). – С. 5–8. EDN QIPQVN.
14. Шабанов П. Д. Психофармакология / П. Д. Шабанов. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 416 с.
15. Brebner K. Effect of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules / K. Brebner, R. Phelan, D. C. Roberts // *Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 148. – P. 314–321. DOI: 10.1007/s002130050056.
16. Шабанов П. Д. Наркология / П. Д. Шабанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 832 с.
17. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. П. Фисенко. – М.: Минздрав РФ, ЗАО «ИИА „Ремедиум"», 2000. – 398 с.
18. Kudryavtseva N. N. Social defeats, depression and anxiety: an experimental model. / Kudryavtseva N. N., Bakshantovskaya I. V., Avgustinovich D. F., Koryakina L. A., Serova L. I., Wishnivetskaya G. B., Kaledin V. I., Popova N. A., Ilnitskaya S. I., Kolesnikova L. A., Amstislavskaya T. G., Gorbach O. V., Lipina T. V., Shigantsov S. N., Madorskaya I. A., Denisova T. F. – Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SD RAS, 1995.
19. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – Москва: Высшая школа, 1991. – 399 с.
20. Porsolt R. D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, M. Le. Pichon, M. Jalfre // *Nature.* – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732. DOI: 10.1038/266730a0.
21. Федотова Ю. О. Эффекты стимуляции и блокирования дофаминовых рецепторов на эмоциональные формы поведения самок крыс / Ю. О. Федотова, Г. А. Фролова // *Физиологический журнал (Киев).* – 2014. – Т. 60 (6). – С. 41–45.
22. Воронков Д. Н. Морфофункциональные изменения нейронов и нейроглии в nigrostriatalных образованиях мозга при моделировании дисфункции дофаминергической системы : Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / Д. Н. Воронков – Москва, 2012. – 26 с.
23. Хусаинов Д. Р. Изменения двигательной активности и уровня тревожности крыс разного возраста при блокировании моноаминоксидазы-B / Д. Р. Хусаинов, И. Д. Аидинов, К. Н. Туманянц, В. А. Семейкин // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* – 2025. – Т. 11, № 2. – С. 265–280. DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-2-265-280.
24. Индутный А. В. Метаболические предпосылки интолерантности к алкоголю в условиях стресса : Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. / А. В. Индутный – Омск, 1997. – 22 с.
25. Амикишиева А. В. Поведенческое фенотипирование: современные методы и оборудование / А. В. Амикишиева // *Вестник ВОГиС.* – 2009. – Т. 13 (3). – С. 529–542. – EDN MUVKFZ.
26. Балакирева Г. А. Оценка возможности коррекции психоэмоциональных расстройств у алкоголизированных крыс при стимуляции дофаминергической передачи / Г. А. Балакирева, Е. А. Балакирева // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* – 2024. – Т. 10, № 1. – С. 16–34.

27. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities / A. V. Sergutina // *Neurochemical Journal*. – 2010. – Vol.4 (1). – P. 25–29.
28. Шаляпина В. Г. Изменение приспособительного поведения активных и пассивных крыс вистар в водно-иммерсионной модели депрессии / В. Г. Шаляпина, Е. А. Вершинина, В. В. Ракицкая // *Журнал ВНД им. И. П. Павлова*. – 2006. – № 4. – С. 543–547.
29. Фролова Г. А. Оценка корректирующего влияния сульпирида на поведенческие нарушения алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем депрессивности / Г. А. Фролова // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 19–28. DOI 10.25557/0031-2991.2019.02.19-28.
30. Черетаев И. В. Биоскрининг эффектов 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновой кислоты на поведение крыс-самцов в тесте Порсолта / И. В. Черетаев, А. В. Чайка, Е. Н. Чуян, М. Ю. Раваева, В. Ф. Шульгин // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия*. – 2018. – Т. 4 (70), № 4. – С. 247–256.
31. Минина Е. Н. Влияние малых доз даларгина при интраназальном введении на поведение крыс в тесте Порсолта / Е. Н. Минина, И. В. Черетаев // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 22–26.
32. Гольдина И. А. Протекторные свойства экстракта куркумы при этанолиндукцированных нарушениях поведения / И. А. Гольдина, Е. В. Маркова, Б. Г. Гольдин, М. А. Княжева, К. В. Гайдуль // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2017. – Т.13 (1). – С. 131–135.
33. Куркин Д. В. Коррекция психоневрологических проявлений алкогольного похмелья у крыс ацетилцистеином / Д. В. Куркин, Е. И. Морковин, Н. А. Осадченко, Л. П. Кнышова, Д. А. Бакулин, Е. Е. Абросимова, Ю. В. Горбунова, И. Н. Тюренков // *Фармация и фармакология*. – 2019. – Т. 7(5). – С.291–299.
34. Хомутов А. Е. Влияние гепарина и этанола на ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» / А. Е. Хомутов, А. С. Лизунова // *JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES*. – 2020. – №2. – С. 42–49.
35. Fernandez G. M. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure / G. M. Fernandez, W. N. Stewart, L. M. Savage // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (3). – P. 1–24. DOI: 10.1371/journal.pone.0149987.
36. Базовкина Д. В. Влияние хронической алкоголизации на экспрессию гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его рецепторов в мозге мышей с генетической предрасположенностью к “депрессивно-подобному” поведению / Д. В. Базовкина, Е. М. Кондаурова, А. С. Цыбко, А. И. Ковецкая, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // *Молекулярная биология*. – 2017. – Т. 51, №4. – С. 647–655. DOI: 10.7868/S002689841704005X.
37. Galecki P. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression / P. Galecki, M. Talarowska, G. Anderson, M. Berk, M. Maes // *Med. Sci. Monit*. – 2015. – Vol. 21. – P. 1535–1547. DOI: 10.12659/MSM.893176.
38. Башкатова В. Г. Изучение повторяющегося введения этанола на уровень двигательной активности крыс / В. Г. Башкатова, Н. Г. Богданова, Г. А. Назарова, Е. В. Алексеева, С. К. Судаков // *Академический журнал Западной Сибири*. – 2018. – Т. 14, №1 (72). – С. 24–25.
39. Кудрин В. С. Изучение поведенческих и нейрхимических эффектов гимантана на динамику гиперлокомоторной реакции, индуцированной этанолом, у мышей линии DBA/2 / В. С. Кудрин, А. В. Надорова, В. Б. Наркевич, Л. Г. Колик // *Нейрохимия*. – 2018. – Т. 35, №1. – С. 62–69. DOI: 10.7868/S1027813318010065.
40. Фролова Г. А. Поведенческие эффекты блокирования D2/D3-рецепторов дофамина у алкоголизированных самцов белых крыс с разным уровнем поведенческой активности / Г. А. Фролова // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2017. – Т. 7, №4. – С. 75–84.
41. Гребенюк А. Н. Экспериментальная оценка нейротоксических эффектов этанола и их коррекция пептидными препаратами / А. Н. Гребенюк, В. Л. Рейнюк, Д. А. Халютин, Е. В. Давыдов, А. А. Ховпачев // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. – 2014. – №3. – С. 70–77. – EDN TBWBEH.

42. Пурсанов К. А. Влияние гепарина на гиподинамию крыс, вызванную этиловым спиртом / К. А. Пурсанов, А. Е. Хомутов, В. С. Слободенюк, А. В. Бочкарева // Мед. альманах. – 2009. – Т. 1 (6). – С. 127–128.
43. Тригуб М. М. Влияние агонистов опиоидных рецепторов периферического действия на депрессивный эффект этанола / М. М. Тригуб, Н. Г. Богданова, А. А. Колпаков, В. Г. Башкатова, С. К. Судаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, №12. – С. 741–744. – EDN RODATL.
44. Дробленков А. В. Реактивные изменения орексинергических и дофаминергических нейронов при формировании алкогольной зависимости / А. В. Дробленков, П. С. Бобков, А. В. Федоров, Р. Н. Маградзе // Медицина и образование. – 2018. – №2 (2). – С. 43–46.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTS OF DRUGS STIMULATING THE DOPAMINERGIC SYSTEM IN THE CORRECTION OF BEHAVIORAL DISORDERS IN ALCOHOLIZED MALE WHITE RATS WITH HIGH LEVELS OF ANXIETY

Balakireva G. A., Balakireva E. A.

*Donetsk state university, Donetsk, Russia
E-mail: g.a.balakireva@mail.ru*

The purpose of this part of the complex work was to assess the possibility of compensating for ethanol-induced psychoemotional disorders in highly anxious male white rats using drugs with different mechanisms of action that stimulate transmission in the dopaminergic synapse.

Method. The experiment is executed on 33 sexually mature rats-males (180–220 g).

The level of anxiety was assessed in an elevated plus maze based on the total time spent by the animal in the open space. Locomotor and exploratory activity, grooming behavior of animals was assessed using open field within 5 minutes. The depressive level of rats was determined in the test of Porsolt by the total time of the time of immobility and the number of periods of immobility for 6 minutes of testing. The number of fecal boluses was tried about emotional animals.

The experiment was performed on 33 highly anxious male white rats, which were selected using an appropriate methodology. To achieve the study's objective, the animals were first subjected to alcoholization (conditional control) to analyze the effects of ethanol administration on behavioral indicators in a battery of tests, and then divided into three equal experimental subgroups (11 animals each), where each subgroup received a drug that stimulates dopaminergic transmission through different mechanisms. Alcoholization was carried out for 14 days by intraperitoneal injection of a solution of ethanol in a 10 % solution at the rate of 2 g/kg of animal weight, after which the animals were again tested. The dopaminergic system was stimulated by introducing a precursor of dopamine synthesis – L-DOPA ("Madopar". Roche S.p.A., Italy) at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally for 14 days, dopamine autoreceptor blocker – Sulpiride ("Eglonyl", Sanofi Winthrop Industrie, France) at a dose of 10 mg/kg intraperitoneally for 14 days, MAO-B enzyme inhibitor selegiline («Jumex», CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private, Co. Ltd.,

Hungary) at a dose of 3 mg/kg intraperitoneally for 14 days.

Results. Long-term alcoholization of highly anxious male white rats did not significantly affect the total time spent in the open space of the elevated plus maze, but significantly reduced (by 3.6–3.9 ($p<0.05$) times) the levels of research and motor activity, increased the time spent in a stationary position (by 1.4 ($p<0.05$) times), and increased the level of emotionality (by 1.6 ($p<0.05$) times) in the Porsolt test. The administration of the dopamine autoreceptor blocker sulpiride did not significantly affect their level of anxiety, motor activity, and emotionality in highly anxious males. Sulpiride completely inhibits the manifestations of exploratory behavior ($p<0.05$) and significantly increases (1.3 ($p<0.05$) times) the index of depression. The administration of L-DOPA, a precursor of dopamine synthesis, had an anxiolytic and antidepressant effect on the experimental animals, as evidenced by a significant (2.3 ($p<0.05$) times) increase in the total time spent in the open space of the maze and a reduction in the time spent in a stationary position (1.7 ($p<0.05$) times) in the Porsolt test. The administration of the MAO-B inhibitor selegiline to alcoholized high-anxiety male white rats had effects similar to those of L-DOPA: an increase (2.8 ($p<0.05$) times) in the time spent in the open space of the maze in the PCL and a reduction (1.3 ($p<0.05$) times) in the total time spent immobile in the Porsolt test.

Conclusion. Thus, L-DOPA and selegiline restore the depressive values in alcoholized rats to their original values, and selegiline partially compensates for the ethanol-induced suppression of motor activity. Sulpiride does not affect anxiety and enhances the suppression of exploratory behavior, as well as the depressogenic effect of ethanol in experimental animals. MAO-B inhibition potentiates the ethanol-induced suppression of emotionality.

Keywords: anxiety, depression, motor activity, research activity, emotionality, ethanol, selegiline, L-DOPA, sulpiride.

References

1. Kibitov A. O. Clinical Genetics of Addiction Diseases: The Role of Dopamine System Genes, *Voprosi Narkologii*, **6**, 60 (2013)
2. Blanco-Gandía M. C., Rodríguez-Arias M. Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years, *Eur J Pharmacol*, **836**, 89 (2018). DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.08.007.
3. Kranzler H. R., Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review, *JAMA*, **320** (8), 815 (2018). DOI: 10.1001/jama.2018.11406.
4. Bagdy G., Arató M. Serum dopamine- β -Hydroxylase activity and alcohol withdrawal symptoms, *Drug and Alcohol Dependence*, **19** (1), 45 (1987). DOI: 10.1016/0376-8716(87)90086-x
5. Anokhin P. K., Veretinskaya A. G., Davidova T. V., Shamakina I. Yu. Dopamine D2 agonists in the treatment of experimental alcoholism, *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*, **63** (1), 33 (2019) DOI: 10.25557/0031-2991.2019.1.33-39.
6. Meiser J., Weindl D., Hiller K. Complexity of dopamine metabolism, *Cell Commun Signal*, **11** (1), 34 (2013). DOI: 10.1186/1478-811X-11-34.
7. van der Zwaluw C., Engels R., Buitelaar J., Verkes R., Franke B., Scholte R. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review, *Pharmacogenomics*, **10** (5), 853 (2009). DOI: 10.2217/pgs.09.24.
8. Akhmadeev A. V., Kalimullina L. B. The amygdala in mechanisms of alcohol dependence, *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, **47** (2), 27 (2016). EDN: VZSWGR.

9. Haider A., Woodward N. C., Laminac K. D. et al. Homer2 within the nucleus accumbens core bidirectionally regulates alcohol intake by P and Wistar rats, *Alcohol*, **49** (6), 533 (2015). DOI:10.1016/j.alcohol.2015.03.009
10. Stankiewicz A. M., Goscik J., Dyr W., Juszczak G. R., Ryglewicz D., Swiergiel A. H., Wiczorek M., Stefanski R. Novel candidate genes for alcoholism-transcriptomic analysis of prefrontal medial cortex, hippocampus and nucleus accumbens of Warsaw alcohol-preferring and non-preferring rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **139** (A), 27 (2015). DOI:10.1016/j.pbb.2015.10.003.
11. Grinevich V. P., Nemets V. V., Krupitsky E. M., Gainetdinov R. R., Budygin E. A. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms, *V. M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*, **56** (3), 13 (2022). DOI: 10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29.
12. Kwon O. B., Lee J. H., Kim H. J., Lee S., Lee S., Jeong M. J., Kim S. J., Jo H. J., Ko B., Chang S., Park S. K., Choi Y. B., Bailey C. H., Kandel E. R., Kim J. H. Dopamine Regulation of Amygdala Inhibitory Circuits for Expression of Learned Fear, *Neuron*, **88** (2), 378 (2015). DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.001.
13. Bogdanova I. V. The role of dopamine in mechanisms of forming some disorders of central nervous system and dependent states (Review) *Ukrainskiy visnik psyhonevrologii*, **19** (67), 5 (2011).
14. Shabanov P. D. *Psihofarmakologiya* (Psychopharmacology), 416 p. (St. Petersburg: Elbi- StP, 2008).
15. Brebner K., Phelan R., Roberts D. C. Effect of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules, *Psychopharmacology*, **148** (3), 314 (2000). DOI: 10.1007/s002130050056.
16. Shabanov P. D. *Narkologiya*, 832 p. (M.: GEOTAR-Media, 2015).
17. Fisenko V. P. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novih farmakologicheskikh veshchestv*, 398 p. (Moscow: Minzdrav RF, ZAO «IIA «Remedium»»; 2000).
18. Kudryavtseva N. N., Bakshantovskaya I. V., Avgustinovich D. F., Koryakina L. A., Serova L. I., Wishnivetskaya G. B., Kaledin V. I., Popova N. A., Ilnitskaya S. I., Kolesnikova L. A., Amstislavskaya T. G., Gorbach O. V., Lipina T. V., Shigantsov S. N., Madorskaya I. A., Denisova T. F. *Social defeats, depression and anxiety: an experimental model. Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics SD RAS*, 1995.
19. Buresh Ja., Bureshova O., Huston D. P. *Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija (Techniques and the basic experiments for the study of a brain and behavior)*, 399 p. (Moscow: Higher School, 1991).
20. Porsolt R. D., Pichon M. Le., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment, *Nature*, **266**, 730, (1977). DOI: 10.1038/266730a0.
21. Fedotova Yu. O., Frolova G. A. Effects and quinperole and sulpiride on emotional behaviors in female rats, *Fiziologicheskij zhurnal* (Kiev), **60** (4), 41 (2014). DOI:10.15407/fz60.06.041.
22. Voronkov D. N. *Morphofunctional changes in neurons and neuroglia in nigrostriatal formations of the brain when modeling dysfunction of the dopaminergic system*. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 26p. (Moscow, 2012).
23. Khusainov D. R., Aidinov I. D., Tumanyants K. N., Semykin V. A. Changes in motor activity and anxiety levels of rats of different ages upon blocking monoamine oxidase-B, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **11** (2), 265 (2025). DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-2-265-280.
24. Indutnyj A. V. *Metabolic prerequisites of intolerance to alcohol in the conditions of a stress*. Avtoref. diss. s for a degree of the candidate of medical sciences, 22 p. (Omsk, 1997). (In Russian)
25. Amikishieva A. V. Behavioral phenotyping: up-to-date methods and equipment, *Proceedings VOGiS*, **13** (3), 259 (2009). (In Russian).
26. Balakireva G. A., Balakireva E. A. assessment of the possibility of correction of psychoemotional disorders in alcoholized rats with stimulation of dopaminergic transmission, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **10** (1), 16 (2024)
27. Sergutina A. V. The effects of L-DOPA on glutamate dehydrogenase activity in the cerebral neurons of rats with different motor activities, *Neurochemical Journal*, **4** (1), 25 (2010). doi.org/10.1134/S1819712410010058.

28. Shalyapina V. G., Vershinina E. A., Rakitskaya V. V., Rizhova L. Yu. Alteration of Active and Passive Wistar Rats Adaptive Behavior in Water-Immersion Model of Depression, *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, **36** (4), 543 (2006). EDN: OPDQVZ
29. Frolova G. A. The sulpiride correction of behavioral disorders in alcoholized white male rats with different degrees of depression, *Pathological physiology and experimental therapy*, **63** (2), 19 (2019). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.19-28.
30. Cheretaev I. V., Chajka A. V., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F. Bioscreening effects 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid on the behavior of male rats in the porsolt's test, *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **4** (4), 247 (2018)
31. Minina E. N., Cheretaev I. V. Influence of small doses of dalargin on the behavior of rats in the test of porsolt when administered intranasally, *Krimskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi medicini*, **6** (4), 22 (2016)
32. Goldina I. A., Markova E. V., Goldin B. G., Knyazheva M. A., Gaidul K. V. The turmeric protective properties at ethanol-induced behavioral disorders, *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, **13** (1), 131 (2017).
33. Kurkin D. V., Morkovin E. I., Osadchenko N. A., Knishova L. P., Bakulin D. A., Abrosimova E. E., Gorbynova Yu. V., Turenkov I. N. Correction of psychological and neurological signs of alcohol hangover in rats with acetylcysteine, *Pharmacy & Pharmacology*, **7** (5), 291 (2019)
34. Khomutov A. E., Lizunova A. S. Effect of heparin and ethanol on orientation exploratory behavior of rats in the Open field test, *Journal of Siberian Medical Sciences*, **2**, 42 (2020). DOI:10.31549/2542-1174-2020-2-42-49
35. Fernandez G. M., Stewart W. N., Savage L. M. Chronic drinking during adolescence predisposes the adult rat for continued heavy drinking neurotrophin and behavioral adaptation after long-term, continuous ethanol exposure, *PLoS One*, **11** (3), 1 (2016) DOI: 10.1371/journal.pone.0149987
36. Bazovkina D. V., Kondaurova E. M., Tsybko A. S., Ilchibaeva T. V., Naumenko V. S., Kovetskaya A. I. The effects of chronic alcoholization on the expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptors in the brains of mice genetically predisposed to depressive-like behavior, *Molecular Biology*, **51** (4), 571 (2017). DOI: 10.7868/S002689841704005X.
37. Galecki P., Talarowska M., Anderson G., Berk M., Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression, *Med. Sci. Monit*, **21**, 1535 (2015). DOI: 10.12659/MSM.893176
38. Bashkatova V. G., Bogdanova N. G., Nazarova G. A., Alexeeva E. V., Sudakov S. K. The study of the repeated introduction of ethanol in various concentrations on the level of motor activity in rats, *Academic Journal of West Siberia*, **14**, 24 (2018).
39. Kudrin V. S., Nadorova A. V., Narkevich V. B., Kolik L. G. An analysis of the behavioral and neurochemical effects of himantane on the dynamics of the ethanol-induced hyperlocomotor response in DBA/2 mice, *Neurochemical Journal*, **35**, 62 (2018). DOI: 10.7868/S1027813318010065
40. Frolova G. A. Behavioural effects of blocking of D2/D3-receptors of dopamine at alkogolization males of white rats with the different level of behavioural activity, *Krimskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi medicini*, **7** (4), 75 (2017).
41. Grebenyuk A. N., Reinyuk V. L., Khalyutin D. A., Davydova E. V., Khovpachev A. A. Experimental evaluation of neurotoxic effects of ethanol and their correction by peptide preparations, *MedicalBiological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, **3**, 70 (2014).
42. Pursanov K. A., Homutov A. E., Slobodenuk V. S., Bochkareva A. V. Influence of heparin on rats' hypodynamia caused by ethyl alcohol, *Meditsinskij a'manah*, **1** (6), 127 (2009).
43. Trigub M. M., Bogdanova N. G., Kolpakov A. A., Bashkatova V. G., Sudakov S. K. The influence of agonists of opioid receptors in peripheral actions on the depressive effect of ethanol, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **156** (12), 741 (2013).
44. Droblenkov A. V., Bobkov P. S., Fedorov A. V., Magradze R. N. Reactive changes of orexynergic and dopaminergic neurons when forming alcohol dependence, *Medicina I obrazovanie*, **2** (2), 43 (2018).