

© Коллектив авторов, 2019

УДК 612.822: 615.03

Анохин П.К.¹, Веретинская А.Г.¹, Давыдова Т.В.², Шамакина И.Ю.¹

Агонисты дофаминовых D2 рецепторов в фармакотерапии экспериментального алкоголизма

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, 119002, г. Москва, М. Могильцевский пер., д. 3;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Введение. Стратегия активации дофаминовых D2 рецепторов их агонистами успешно используется в терапии таких дофамин-дефицитных состояний как болезнь Паркинсона и гиперпролактинемия. Дисфункция мезолимбической дофаминовой системы при алкогольной зависимости связана со снижением плотности D2 рецепторов в стриатуме, что делает их крайне интересными в качестве фармакологических мишеней новых лекарственных средств лечения алкоголизма. **Цель исследования** - проверка гипотезы о возможности применения агонистов D2 рецепторов для коррекции дисфункции дофаминовой мезолимбической системы и снижения потребления алкоголя у животных с экспериментальной алкогольной зависимостью. **Методы.** Эффект эрголинового агониста D2-рецепторов каберголина на добровольное потребление алкоголя изучали в экспериментальной модели «свободный выбор» у крыс-самцов Wistar. Содержание дофамина (DA) в среднем мозге и стриатуме определяли методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Относительный уровень мРНК тирозин-гидроксилазы (TH); дофамин-транспортного белка (DAT); моноаминоксидазы А (MAO А); синаптических белков SNAP25 и синаптобреина (VAMP2) изучали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени после обратной транскрипции (ОТ-ПЦР). **Результаты.** При системном введении каберголина в дозе 0,5 мг/кг с интервалом 48 ч максимальный эффект препарата – снижение уровня потребления алкоголя – наблюдался в течение первых суток после инъекции. После однократного введения каберголина отмечалось восстановление сниженного содержания дофамина в стриатуме крыс с высоким уровнем потребления алкоголя, не связанное с увеличением экспрессии мРНК TH, MAO А или DAT. В то же время введение каберголина приводило к повышению экспрессии мРНК синаптических белков SNAP25 и VAMP2, играющих важную роль в регуляции везикулярного пула дофамина в мезолимбической системе. **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что стратегия активации дофаминовых D2-рецепторов их агонистами может быть эффективной для снижения потребления алкоголя, однако решение о целесообразности использования препаратов этой группы в терапии алкогольной зависимости требует дальнейшего изучения нейробиохимических механизмов их действия и безопасности.

Ключевые слова: алкоголь; дофамин; D2-рецептор; каберголин; стриатум; средний мозг; экспрессия мРНК; ПЦР.

Для цитирования: Анохин П.К., Веретинская А.Г., Давыдова Т.В., Шамакина И.Ю. Агонисты дофаминовых D2-рецепторов в фармакотерапии экспериментального алкоголизма. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(1): 33-39.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.1.33-39

Для корреспонденции: Анохин Петр Константинович, e-mail: petranokhin@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (РНФ) (проект № 17-75-10190).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.12.2018

Anokhin P.K.¹, Veretinskaya A.G.¹, Davidova T.V.², Shamakina I.Yu.¹

Dopamine D2 agonists in the treatment of experimental alcoholism

¹V.P.Serbosky National Medical Research Center of Psychiatry and Addiction, Malyy Mogiltsevsky Pereulok 3, 119002, Moscow, Russia;²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str., 8, 125315, Moscow, Russia

Introduction. The strategy of dopamine D2 receptor activation has been successfully used in the therapy of dopamine-deficient states such as Parkinson's disease and hyperprolactinemia. Mesolimbic dopamine «hypofunction» in alcohol addicts is closely associated with the reduction in striatal D2 receptor density making it an attractive pharmacological target for alcohol abuse therapy. **The aim of this study** was to test the hypothesis that D2 receptor agonists can be applied to correct dopamine mesolimbic dysfunction and reduce alcohol consumption in animals with experimental alcohol dependence. **Methods.** The effect of selective ergoline D2 agonist cabergoline on voluntary alcohol consumption was studied using “free choice” model in male Wistar rats. The dopamine (DA) content in the mid-brain and striatum was determined by HPLC with electrochemical detection. The relative mRNA level of tyrosine hydroxylase (TH), dopamine transporter (DAT), monoamine oxidase A (MAO A), synaptic proteins SNAP25 and synaptobrevin (VAMP2) were studied by real-time polymerase chain reaction after reverse transcription (RT-PCR). **Results.** Systemic administration of cabergoline (0.5 mg/kg, every

48 hours) produced a decrease in alcohol consumption with the maximum effect observed during the first 24 h after injection. Acute injection of cabergoline restored a reduced DA level in the striatum of rats with high level of alcohol consumption, but this effect was not associated with an increase in the expression of TH, MAO A or DAT mRNA. At the same time, cabergoline increased mRNA expression of synaptic proteins SNAP25 and VAMP2, which play an important role in the regulation of the mesolimbic dopamine reserve vesicular pool. **Conclusion.** Our findings suggest that the strategy of dopamine D2 receptor activation may be effective in correction dopamine «hypofunction» and reducing alcohol consumption, however, to determine the feasibility of using D2 agonists in the treatment of alcohol abuse further study of their effectiveness, safety and neurochemical mechanisms of action are required.

Keywords: alcohol; dopamine; D2 receptor; cabergoline; striatum; midbrain; mRNA expression; PCR.

For citation: Anokhin P.K., Veretinskaya A.G., Davidova T.V., Shamakina I.Yu. Dopamine D2 agonists in the treatment of experimental alcoholism. *Patologicheskaya Fiziologiya I Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(1): 33-39. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.1.33-39

For correspondence: Anokhin Petr Konstantinovich, e-mail: petranokhin@mail.ru

Financing. This work is supported by the Russian Science Foundation (RScF) under grant № 17-75-10190.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Received 15.12.2018

Введение

Алкогольная зависимость, приводящая к потере трудоспособности, инвалидизации, ранней смертности, представляет важную нерешенную медицинскую и социальную проблему. В связи со слабой эффективностью существующих средств, влияющих на алкогольную мотивацию [1, 2], актуален поиск новых фармакологических мишеней патогенетической терапии алкогольной зависимости. Изучение инбредных линий животных показало, что у предпочитающих алкоголь крыс плотность дофаминовых D2 рецепторов в мезолимбических областях мозга меньше по сравнению с отвергающими алкоголь животными [3]. Экспериментальные данные о корреляции между пониженным количеством D2 рецепторов и высоким уровнем потребления этанола нашли подтверждение в клинических исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии [4].

Гипотеза о возможности использования агонистов дофаминовых D2 рецепторов в терапии алкогольной зависимости была высказана в 80-х годах прошлого века [5, 6], когда было показано ослабление симптомов синдрома отмены, алкогольной мотивации и выраженности расстройств эмоциональной сферы у больных алкоголизмом [5, 6] и у алкоголизованных животных [7] на фоне применения эрголинового агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина. Вместе с тем, бромокриптин имеет ряд свойств, ограничивающих возможность его применения. Прежде всего, это низкая биодоступность и короткое время полувыведения. Другой препарат этой группы каберголин обладает важной для клинического применения особенностью - длительным периодом полувыведения, что обеспечивает продолжительную равномерную физиологическую стиму-

ляцию рецепторов. Как было показано, каберголин обладает наиболее высокой аффинностью к D2 рецепторам ($K_i = 0.61$ nM) по сравнению с другими представителями этой группы агонистов [8]. Благодаря своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам каберголин занял в свое время одну из первых позиций среди препаратов в терапии гиперпролактинемии и болезни Паркинсона [9]. Экспериментальные исследования последних лет показали, что каберголин при системном введении эффективно снижает потребление алкоголя у хронически алкоголизованных животных [10-12]. Было установлено, что однократное введение каберголина крысам с высоким уровнем потребления алкоголя приводит к статистически значимому падению показателей предпочтения алкоголя [11, 12]. Кроме того, обнаружение антидепрессивных и анксиолитических свойств каберголина в классических тестах на тревожность у грызунов [11, 13, 14] привлекло к нему внимание как к потенциальному средству коррекции аффективных расстройств, коморбидных с болезнями зависимости. Вместе с тем, целый ряд вопросов, касающихся эффективности и безопасности применения каберголина и других агонистов дофаминовых D2 рецепторов при лечении алкогольной зависимости, остается открытым. В частности, до сих пор неизвестно, какие механизмы лежат в основе эффекта снижения потребления алкоголя, является ли этот эффект стойким и длительным.

Цель исследования – экспериментальная оценка эффекта каберголина на потребление алкоголя; анализ влияния острого введения каберголина на содержание дофамина (DA) и экспрессию генов, кодирующих белки дофаминовой нейротрансмиссии в среднем мозге и стриатуме хронически алкоголизованных крыс.

Методика

Эксперименты проводились на крысах – самцах Wistar (питомник лабораторных животных «Столбовая») в соответствии с требованиями этического комитета ФГБУ «ФМИЦ ПН им.В.П. Сербского» МЗ РФ. Животных содержали в условиях естественной освещенности при температуре 22 ± 2 °С и свободном доступе к пище и воде. В качестве пищевого рациона на всех этапах работы использовался гранулированный корм, произведенный в соответствии с нормативными документами (ГОСТ Р 50258-92). После периода адаптации к условиям вивария крысы на протяжении 3 мес (с 60-го по 150 сут жизни) находились в индивидуальных клетках (460x300x160мм) в условиях «свободного выбора» между двумя поилками, содержащими 10% раствор этанола или воду. Потребление этанола и воды измеряли ежедневно путем взвешивания поилок и расчета уровня потребления в граммах на килограмм (г/кг) массы животного. На основании полученных результатов были отобраны животные с высоким (более 6 г/кг/сут, $n=24$) и низким (менее 1 г/кг/сут, $n=7$) уровнем потребления алкоголя.

В работе использовали каберголин (Tocris bioscience). Препарат растворяли в смеси дистиллированной воды и этанола (3,3%) в соответствии с рекомендациями производителя и вводили внутривентриально в дозе 0,5 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя.

Содержание дофамина определяли в среднем мозге и стриатуме методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией [15]. После гомогенизации в 0.1 М HClO₄, образцы центрифугировали при 4 °С и 10000 g (Eppendorf 580R), полученный супернатант фильтровали и фильтрат наносили на хроматографическую колонку Spherisorb ODS-2 (Waters, США). Элюцию анализируемых растворов осуществляли в натрий-фосфатной буферной системе при pH=5,2 и U=0,65 v, со скоростью 1.6 мл/мин с помощью насоса высокого давления Gilson 302 (Gilson Inc., США). Содержание дофамина определяли с помощью электрохимического детектора (BAS LC-4b SS-4, США), рассчитывали относительно стандартов и выражали в нг на г ткани. Относительный уровень мРНК анализировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени после обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) на амплификаторе Multicolor Real-Time PCR Detection System iQ7W5 (BioRad, Германия). В качестве референсного был выбран ген β-актина. При проведении ПЦР использовались последовательности олигонуклеотидных праймеров (ТН-F: 5'-tcggaagctgattgcagaga-3'; ТН-R: 5'-ttccgctgtattccacatg-3'; DAT-F: 5'-aatgctcc-

gtgggaccaatg-3'; DAT-R: 5'-caataacatgaagagcagg-3'; MAOA-F: 5'-atggatgaaatgggaaaagagat-3'; MAOA-R: 5'-taattggtttctctcaggtgga-3'; SNAP25-F: 5'-tcatcccagggttaacaac-3'; SNAP25-R: 5'-ctggcgattctgggtgta-3'; VAMP2-F: 5'-cagggcctcccagttgaa-3'; VAMP2-R: 5'-ggc-gcaatcactccsaaga-3'; β-актин-F: 5'-cactgccg-catcctcttct-3'; β-актин-R: 5'-aaccgctcattgccgatagtg-3') (ДНК-синтез, Россия). Амплификацию проводили в 25 мкл смеси, содержащей 25 нг кДНК, праймеры (0,4 мкМ) и 5 мкл 5x реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) согласно протоколу: 95 °С – 3 мин; 50 циклов: 95 °С, 15 с, 60 °С, 15 с, 72 °С, 30 с с последующим анализом кривых плавления полученных ПЦР-продуктов. Расчет относительной экспрессии проводили на основании оценки величин Ct (threshold cycle) методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [16].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6 («Statsoft», США). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде значений среднего \pm ошибка среднего. Для проверки статистической значимости различий в потреблении этанола был использован двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) для повторных измерений с последующим post hoc анализом (критерий Tukey HSD). Для оценки межгрупповых различий уровня мРНК использовали two-way ANOVA с последующим post hoc анализом (критерий Fisher LSD). Значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам тестирования с 60-х по 150- дни жизни в модели «свободный выбор» были отобраны животные с высоким уровнем среднесуточного потребления алкоголя, составившим в последнюю неделю тестирования $7,0 \pm 0,3$ г/кг. Для исследования эффектов каберголина были сформированы 4 подгруппы животных, среднесуточные показатели потребления этанола в которых существенно не различались и составляли $6,8 \pm 0,7$ г/кг ($n=10$), $6,9 \pm 0,6$ г/кг ($n=10$), $7,0 \pm 0,51$ г/кг ($n=7$), $7,1 \pm 0,4$ г/кг ($n=7$). В дальнейшем животные первых двух групп в течение 7-сут получали инъекции: А+ – «плацебо» (растворителя), А+К - каберголина (0,5 мг/кг, в/б) с интервалом 48 ч. Показано, что в группе А+К уровень потребления алкоголя снижался в 1-е сут после введения каберголина, но возвращался к исходному уровню на 2-е сут после инъекции (рис. 1). Two-way ANOVA для повторных измерений показал, что потребление алкоголя в группе животных, получавших каберголин, было ниже, чем в контроль-

ной группе на 3-и ($p=0,029$), 5-е ($p=0,065$) и 7-е ($p=0,045$) сут эксперимента. Важно, что общий объем потребляемой жидкости и показатели массы тела крыс значимо не различались между исследуемыми группами. Ранее было показано, что при однократном введении каберголина наблюдается стойкое падение потре-

бления этанола [10]. Таким образом, для достижения стойкого эффекта каберголина на потребление алкоголя требуется поддержание постоянной концентрации препарата в крови.

Для выяснения возможных механизмов влияния остро го введения каберголина на потребление алкоголя мы изучали содержание дофамина в среднем мозге и стриатуме, а также экспрессию мРНК TH, DAT, MAOA, SNAP25 и VAMP2 в среднем мозге животных с высоким уровнем потребления алкоголя через 12 ч после однократного введения каберголина (0,5 мг/кг, в/бр, группа A+K) или растворителя (группа A+). В качестве контрольной в этой серии экспериментов были использованы «отвергающие» алкоголь крысы (группа A-, $n=7$) с постоянно низким уровнем потребления алкоголя (менее 1 г/кг).

Во всех группах животных содержание дофамина в стриатуме было выше по сравнению с показателями в среднем мозге, что согласуется с представлениями о синтезе и депонировании медиатора непосредственно в пресинаптическом окончании [17-19]. Этот пул дофамина характеризуется показателем содержания медиатора в стриатуме, тогда как уровень дофамина в среднем мозге отражает соматодендритный ауторегуляторный механизм контроля мезокортиколимбических дофаминовых нейронов [20]. У хронически алкоголизованных животных с высоким уровнем потребления алкоголя было снижено содержание дофамина в стриатуме (рис. 2), но не в среднем мозге. Острое введение каберголина приводило к нормализации уровня дофамина в стриатуме, тогда как содержание дофамина в среднем мозге не изменялось. Дофаминовые D2-ауторецепторы локализируются как на пресинаптической мембране, так и на телах и дендритах дофаминовых нейронов вентральной покрышки среднего мозга (ventral tegmental area, VTA). Показано, что введение агонистов D2-рецепторов в VTA подавляет освобождение дофамина в этой области, а, следовательно, и процесс аутоингибирования DA нейронов [17, 21]. Таким образом, суммарный эффект каберголина на уровень DA в стриатуме является результатом его взаимодействия с пресинаптическими ауторецепторами и ауторецепторами, локализованными на теле и дендритах VTA [22]. Однако неясно, связан ли эффект повышения уровня дофамина в стриатуме с подавлением выброса дофамина вследствие стимуляции D2-ауторецепторов каберголином или обусловлен вовлечением других звеньев дофаминовой нейротрансмиссии, а именно – синтез DA, обратного захвата, процессов везикулярного транспорта. Для проверки этой гипотезы в работе определяли уровень экспрессии мРНК, кодирующей белки, обеспечивающие работу основных звеньев дофаминовой ней-

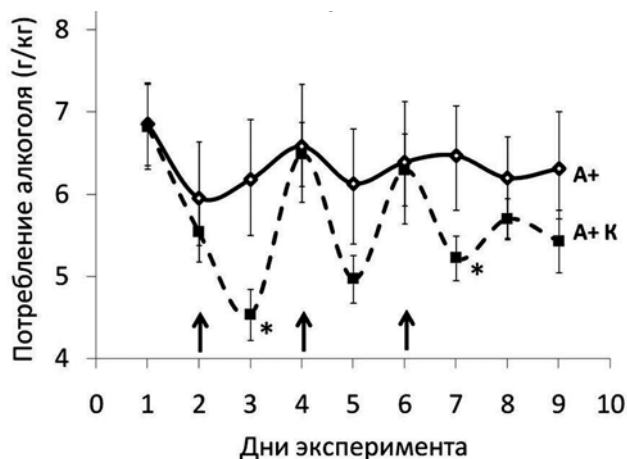


Рис. 1. Показатели суточного потребления алкоголя (г/кг) в модели «свободный выбор» между водой и 10% раствором алкоголя крысами экспериментальной группы A+K (при введении каберголина, пунктирная линия) и контрольной (сплошная линия).

A+ — хронически алкоголизованные крысы, получавшие инъекции растворителя с интервалом 48 ч ($n=10$); A+K — хронически алкоголизованные крысы, получавшие каберголин (0,5 мг/кг, в/б, $n=10$). Стрелками отмечены дни в/б введения растворителя или каберголина. Результаты представлены в виде значений среднего \pm ошибка среднего. Значимость различий между группами * $p<0,05$ (two-way ANOVA для повторных измерений с последующим post hoc анализом).

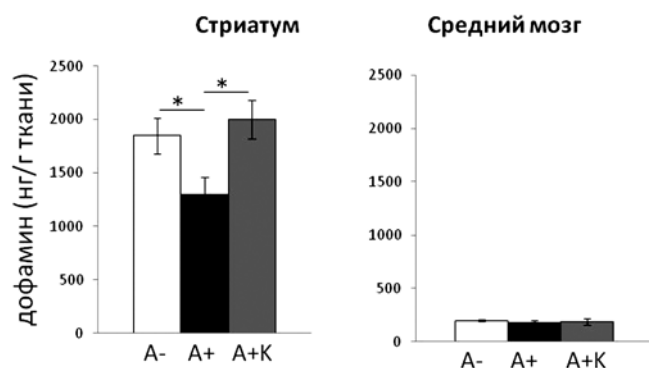


Рис. 2. Влияние каберголина на содержание дофамина в среднем мозге и стриатуме крыс с высоким уровнем потребления алкоголя.

A- ($n=7$) — «отвергающие» алкоголь крысы; A+ — группа «предпочитающих» алкоголь крыс, получающих инъекцию растворителя ($n=7$); A+K — группа «предпочитающих» алкоголь крыс, получающих инъекцию каберголина (0,5 мг/кг, в/б, $n=7$). * — $p<0,05$ (t-критерий Стьюдента).

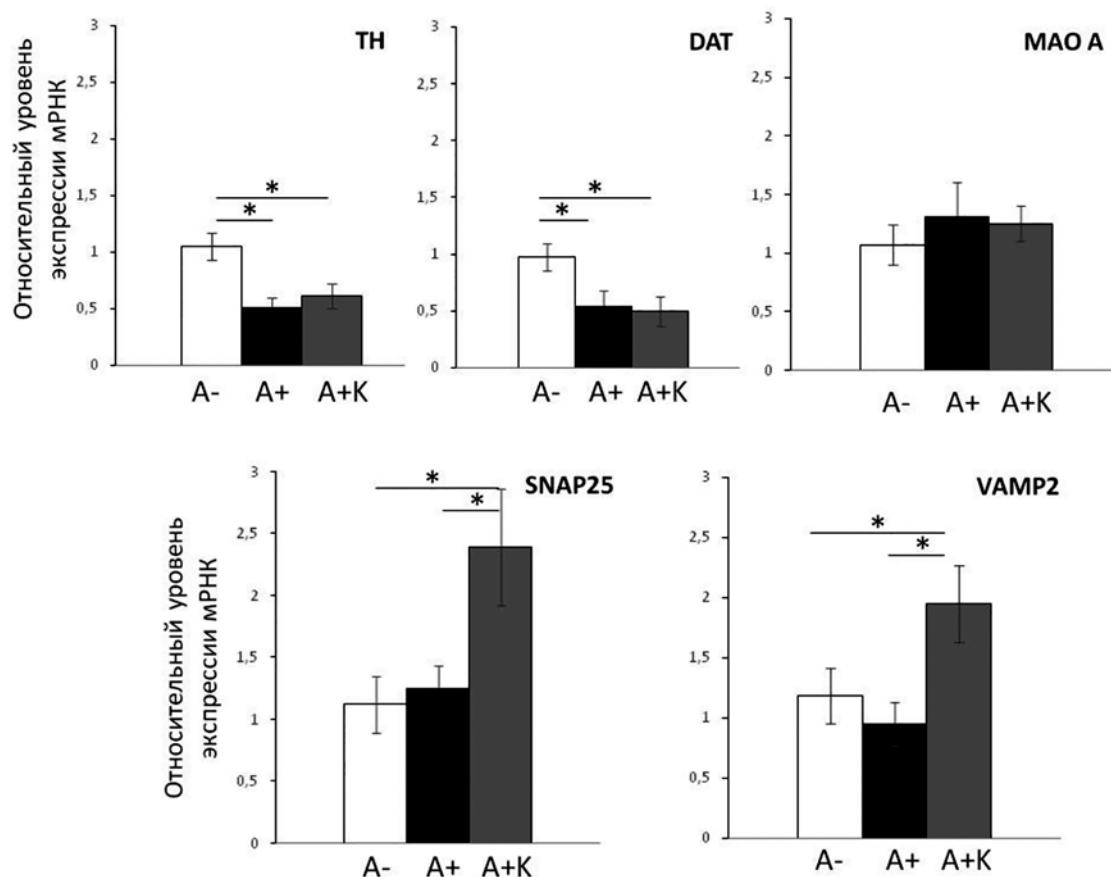


Рис. 3. Показатели экспрессии мРНК TH, DAT, MAO A, SNAP25 и VAMP2 в среднем мозге крыс. Обозначения как на рис. 2. * — $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

ротрансмиссии в мезолимбических нейронах - TH, DAT и MAO A, а также уровень мРНК не специфических для дофаминовых нейронов белков везикулярного транспорта — ор SNAP25 и VAMP2 (рис. 3).

У хронически алкоголизованных животных с высоким уровнем потребления алкоголя были значимо снижены показатели экспрессии мРНК TH и DAT, что может лежать в основе снижения содержания DA в стриатуме этих животных по сравнению с «отвергающими» алкоголь крысами. Вместе с тем, каберголин не влиял на уровень мРНК TH и DAT в среднем мозге «предпочитающих» алкоголь животных (рис. 3). Уровень экспрессии мРНК MAO A не различался в экспериментальных группах. Показатели экспрессии мРНК синаптических белков SNAP25 и VAMP2 не изменялись у животных с высоким уровнем потребления алкоголя (A+ по сравнению с A-), тогда как острое введение каберголина приводило к статистически значи-

мому повышению уровня мРНК: в 2,4 раза для SNAP25 и в 1,9 раз для VAMP2 (рис. 3).

Влияние этанола на экспрессию и функции белков SNAP25 и VAMP2 практически не изучено. Однако в последние годы появились работы, показывающие важную роль этих белков в регуляции функций дофаминовой системы мозга. Так, гетерозиготные мыши мутантной линии Coloboma с делецией участка 2-й хромосомы — места локализации гена SNAP25 [23] демонстрируют поведение, типичное для «синдрома гиперактивности и дефицита внимания», которое нормализуется при действии малых доз амфетамина, что говорит о нарушении функций дофаминовой системы, и, прежде всего, процесса обратного захвата дофамина. В нашем исследовании экспрессия мРНК SNAP25 в среднем мозге не была изменена у животных с высоким уровнем потребления алкоголя, но ее уровень был существенно выше при введении животным каберголина, что может играть важную компенсаторную роль

в нормализации функций дофаминовой системы и, как следствие, в снижении потребления этанола. Участие другого синаптического белка (VAMP2) в реализации эффектов фармакологических препаратов также активно изучается [24]. В частности, показано, что увеличение уровня экспрессии VAMP2 может играть важную роль в механизмах нейрорадаптивного ответа на антидепрессанты [24].

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что стратегия активации дофаминовых D2-рецепторов с применением агонистов может быть эффективной для коррекции функций мезолимбической дофаминовой системы мозга и снижения потребления алкоголя, однако решение о целесообразности использования препаратов этой группы в терапии алкогольной зависимости требует дальнейшего изучения нейрохимических механизмов их эффективности, а также доз и режима введения для безопасности у больных.

Литература

1. Blanco-Gandía MC, Rodríguez-Arias M. Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years. *Eur J Pharmacol.* 2018; 836:89-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.007>
2. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA.* 2018; 320(8):815-824. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>
3. Strother WN, Lumeng L, Li TK, McBride WJ. Regional CNS densities of serotonin 1A and dopamine D2 receptors in periadolescent alcohol-preferring P and alcohol-nonpreferring NP rat pups. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 74(2):335-42. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)01001-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)01001-8)
4. Thanos PK, Wang GJ, Volkow ND. Positron emission tomography as a tool for studying alcohol abuse. *Alcohol Res Health.* 2008; 31(3):233-7.
5. Borg V. Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983; 68(2):100-110. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb06987.x>
6. Dongier M, Vachon L, Schwartz G. Bromocriptine in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcoholism Clinical and Experimental Research.* 1992; 15(6):970-7. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb05197>
7. Анохина И.П., Станишевская А.В., Коган Б.М., Христолюбова Н.А. Влияние бромокриптина на потребление алкоголя и уровень катехоламинов в мозге крыс в условиях их длительной алкоголизации. *Журнал фармакология и токсикология.* 1985; 3:88-91.
8. Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006; 8(28):1065-78. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.08.004>
9. Curran MP, Perry CM Cabergoline: a review of its use in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs.* 2004; 64(18): 2125-41. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464180-00015>
10. Anokhin P, Shamakina I, Proskuryakova T, Shokhonova V et al. The selective agonist of dopamine D2 receptors cabergoline decreases alcohol consumption and increases the level of DRD2 mRNA in the brain of rats with chronic alcohol intoxication *Neurochemical Journal.* 2017; 11(1): 72-8. <https://doi.org/10.1134/S1819712417010020>

11. Carnicella S, Ahmadiantehrani S, He D et al. Cabergoline Decreases Alcohol Drinking and Seeking Behaviors Via Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(2):146-53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.022>
12. Shamakina I, Proskuryakova T, Shokhonova V et al. An effect of cabergoline on alcohol consumption and DRD2 expression in the brain of rats with chronic alcohol intoxication. *Zhurnal neurologii psikhiiatrii im SS Korsakova.* 2016; 11(2): 74-80 <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611274-80>
13. Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Yoon H, Kunugi H. Cabergoline, a dopamine receptor agonist, has an antidepressant-like property and enhances brain-derived neurotrophic factor signaling. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211(3):291-301. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1894-8>
14. Anokhin P, Proskuryakova T, Shokhonova, Shamakina I. Dopamine D2-agonist cabergoline increases brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in the rat midbrain and demonstrates anxiolytic-like behavioral effects. *European Neuropsychopharmacology.* 2017; 27(S4): S648.
15. Elpi E. and Krstulovic AM. Quantitative analysis of catecholamines and related compounds. *Biol Mass Spectrom.* 1988; 15(7):411. <https://doi.org/10.1002/bms.1200150709>
16. Livak KJ and Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-delta delta C(T)) method. *Methods.* 2001; 25:402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
17. Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 28(4): 415-31 <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.05.001>
18. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 508(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.017>
19. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal.* 2013; 11(1):34. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
20. Rice ME, Patel JC. Somatodendritic dopamine release: recent mechanistic insights. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370(1672):20140185. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0185>
21. Ford CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. *Neuroscience.* 2014; 282:13-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025>
22. Robinson BG, Bunzow JR, Grimm JB, et al. Desensitized D2 autoreceptors are resistant to trafficking. *Sci Rep.* 2017; 7(1):4379. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04728-z>
23. Corradini I, Verderio C, Sala M, Wilson M. C, Matteoli M. SNAP-25 in neuropsychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1152: 93-99. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03995.x>
24. Lesch KP, Schmitt A. Antidepressants and gene expression profiling: How to SNARE novel drug targets. *Pharmacogenomics J.* 2002; 2:346-8.

References

1. Blanco-Gandía MC, Rodríguez-Arias M. Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years. *Eur J Pharmacol.* 2018; 836:89-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.007>
2. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA.* 2018; 320(8):815-24. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406>

3. Strother WN, Lumeng L, Li TK, McBride WJ. Regional CNS densities of serotonin 1A and dopamine D2 receptors in periadolescent alcohol-preferring P and alcohol-nonpreferring NP rat pups. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 74(2):335-42. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)01001-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)01001-8).
4. Thanos PK, Wang GJ, Volkow ND. Positron emission tomography as a tool for studying alcohol abuse. *Alcohol Res Health.* 2008; 31(3):233-7.
5. Borg V. Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983; 68(2):100-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb06987.x>
6. Dongier M, Vachon L, Schwartz G. Bromocriptine in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcoholism Clinical and Experimental Research.* 1992; 15(6):970-7. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb05197>
7. Anokhina I.P., Stanishevskaya A.V., Kogan B.M., Khristolyubova N.A. The effect of bromocriptine on alcohol consumption and the catecholamine level in brain of rats in conditions of their long-term alcoholism. *Zhurnal farmakologiya I toksikologiya.* 1985; 3:88-91.
8. Kvernmo T, Hartter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006; 8(28):1065–178. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.08.004>
9. Curran MP, Perry CM. Cabergoline: a review of its use in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs.* 2004; 64(18): 2125-41. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464180-00015>
10. Anokhin P, Shamakina I, Proskuryakova T, Shokhonova V et al. The selective agonist of dopamine D2 receptors cabergoline decreases alcohol consumption and increases the level of DRD2 mRNA in the brain of rats with chronic alcohol intoxication. *Neurochemical Journal.* 2017; 11(1): 72–78. <https://doi.org/10.1134/S1819712417010020>
11. Carnicella S, Ahmadiantehrani S, He D et al. Cabergoline Decreases Alcohol Drinking and Seeking Behaviors Via Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(2):146-153. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.022>
12. Shamakina I, Proskuryakova T, Shokhonova V et al. An effect of cabergoline on alcohol consumption and DRD2 expression in the brain of rats with chronic alcohol intoxication. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im SS Korsakova.* 2016; 11(2): 74-80 <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611274-80>
13. Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Yoon H, Kunugi H. Cabergoline, a dopamine receptor agonist, has an antidepressant-like property and enhances brain-derived neurotrophic factor signaling. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211(3):291-301. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1894-8>
14. Anokhin P, Proskuryakova T, Shokhonova , Shamakina I. Dopamine D2-agonist cabergoline increases brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in the rat midbrain and demonstrates anxiolytic-like behavioral effects. *European Neuropsychopharmacology.* 2017; 27(S4): S648.
15. Elpi E. and Krstulovic AM. Quantitative analysis of catecholamines and related compounds. *Biol Mass Spectrom.* 1988; 15(7):411. <https://doi.org/10.1002/bms.1200150709>
16. Livak KJ and Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC(T)} method. *Methods.* 2001; 25:402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
18. Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004; 28(4): 415-31 <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.05.001>
19. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 508(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.017>
20. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal.* 2013; 11(1):34. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
21. Rice ME, Patel JC. Somatodendritic dopamine release: recent mechanistic insights. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370(1672):20140185. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0185>
22. Ford CP. The role of D2-autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission. *Neuroscience.* 2014; 282:13-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025>
23. Robinson BG, Bunzow JR, Grimm JB, et al. Desensitized D2 autoreceptors are resistant to trafficking. *Sci Rep.* 2017; 7(1):4379. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04728-z>
24. Corradini I, Verderio C, Sala M, Wilson M. C, Matteoli M. SNAP-25 in neuropsychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1152: 93–9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03995.x>
25. Lesch KP, Schmitt A. Antidepressants and gene expression profiling: How to SNARE novel drug targets. *Pharmacogenomics J.* 2002; 2:346-8.

Сведения об авторах:

Анохин Петр Константинович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. психофармакологии Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, e-mail: petranokhin@mail.ru;

Веретинская Алла Георгиевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб психофармакологии Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, e-mail: allaveretinskaya@yandex.ru;

Давыдова Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. группы общей нейроиммунопатологии лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП, e-mail: dav-ta@yandex.ru;

Шамакина Инна Юрьевна, канд. биол. наук, зав. лаб. психофармакологии Национального научного центра наркологии – филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, e-mail: shamakina@yahoo.com