

Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2022, Т. 56, № 3, с. 13-29,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2022, T. 56, no 3, pp. 13-29,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-3-13-29>

Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам

Научный обзор

Гриневиц В.П.¹, Немец В.В.², Крупицкий Е.М.^{3,4}, Гайнетдинов Р.Р.^{1,2}, Будыгин Е.А.¹

¹ Научно-технологический университет «Сириус», ФТ Сириус, Краснодарский край, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Россия

Резюме. Используя модели на животных, воспроизводящие ключевые характеристики алкогольной зависимости, был достигнут значительный прогресс в идентификации нейрохимических субстратов данного заболевания, ведущую роль среди которых играют дофамин и норадреналин. Последние внедрения оптогенетических технологий в область алкогольных исследований предоставили возможность идентифицировать в пределах дофаминергической и норадренергической систем специфические паттерны нейротрансмиссии, которые формируют этанол-зависимое поведение. Представленный обзор литературы преимущественно сфокусирован на экспериментальных исследованиях, демонстрирующих эффективность современных технологий в раскрытии катехоламиновых механизмов аддиктивного поведения, направленного на употребление алкоголя.

Ключевые слова: этанол, алкогольная зависимость, поведение, дофамин, норадреналин, вольтамметрия, оптогенетика

Информация об авторах:

Гриневиц Владимир Павлович — e-mail: grinevich.vp@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3744-8231>

Немец Всеволод Владимирович — e-mail: v.v.nemets@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1222-6926>

Крупицкий Евгений Михайлович — e-mail: kruenator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Гайнетдинов Рауль Радикович — e-mail: gainetdinov.raul@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2951-6038>

Будыгин Евгений Александрович — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5675-0279>

Как цитировать: Гриневиц В.П., Немец В.В., Крупицкий Е.М., Гайнетдинов, Р.Р., Будыгин Е. А. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:13-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-13-29>

Конфликт интересов: Евгений М. Крупицкий является заместителем главного редактора журнала.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Научно-технологического университета «Сириус» в рамках проекта за номером NRB-RND-2114 «Нейрохимические механизмы патологических мотиваций при нервно-психических расстройствах и их фармакологическая коррекция». Немец В.В. был поддержан в рамках проекта за номером 93018770 Санкт-Петербургского государственного университета. Авторы статьи выражают благодарность Герасимовой Елене Вячеславовне за помощь в оформлении литературы.

Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms

Scientific review

Grinevich V.P.¹, Nemets V.V.², Krupitsky E.M.^{3,4}, Gainetdinov R.R.^{1,2}, Budygin E.A.¹

¹ Sirius University of Science and Technology, FD Sirius, Krasnodarsky Region, Russia

² St. Petersburg State University, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

⁴ St.-Petersburg First Pavlov State Medical University, Russia

Автор, ответственный за переписку: Будыгин Евгений Александрович — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru

Corresponding author: Evgeny A. Budygin — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru

Summary. Using animal models that translate key features of alcohol dependence, the field has faced remarkable achievements in identifying neurochemical substrates of this disease with dopamine and norepinephrine playing significant role. Moreover, recent utilization of optogenetics in alcohol research provides with an opportunity in specifying patterns of neurotransmission within dopaminergic and noradrenergic neural circuits that govern ethanol-addictive behavior. This review summarizes experimental findings to demonstrate the effectiveness of the latest technologies in revealing the mechanisms bridging catecholamines' specific changes with alcohol seeking, consummatory and relapsing behaviors.

Key words: ethanol, alcohol dependence, behavior, dopamine, norepinephrine, voltammetry, optogenetics

Information about the authors:

Vladimir P. Grinevich — e-mail: grinevich.vp@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3744-8231>

Vsevolod V. Nemets — e-mail: v.v.nemets@spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1222-6926>

Evgeny M. Krupitsky — e-mail: krueator@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>

Raul R. Gainetdinov — e-mail: gainetdinov.raul@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2951-6038>

Evgeny A. Budygin — e-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5675-0279>

To cite this article: Grinevich VP, Nemets VV, Krupitsky EM, Gainetdinov RR, Budygin EA. Dopamine and norepinephrine role in alcohol-addictive behavior: from correlations to mechanisms. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:3:13-29. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-13-29>. (In Russ.)

Conflict of Interests: Evgeny M. Krupitsky is a Deputy Editor-in-Chief for the Journal

Acknowledgments: the work was supported by the Sirius University of Science and Technology within the framework of the project number NRB-RND-2114 «Neurochemical mechanisms of pathological motivations in neuropsychiatric disorders and their pharmacological correction». Vsevolod V. Nemets was supported under project number 93018770 of St. Petersburg State University. The authors of the article express their gratitude to Elena V. Gerasimova for her help in preparing the literature.

Алкогольная зависимость, согласно новейшей Международной классификации болезней МКБ-11, принятой ВОЗ в 2019 г., определяется как расстройство регуляции приема алкоголя в результате его хронического потребления. Ключевыми признаками алкогольной зависимости являются патологическое влечение к алкоголю, несмотря на понимание негативных последствий. Физиологические проявления алкогольной зависимости включают также выработанную толерантность к эффектам алкоголя и синдром отмены с последующим приемом алкоголя для купирования симптомов.

Злоупотребление алкоголем приводит не только к серьезным индивидуальным проблемам со здоровьем, но и к социально-экономическим проблемам в обществе, среди которых тунеядство, правонарушения, насилие, проблемы в семье и прочие [80, 138]. В клинической картине алкогольной зависимости нередко эпизоды чрезмерного употребления алкоголя, приводящие к тяжелой интоксикации и нарушению обмена веществ. Алкогольная зависимость — это хроническое рецидивирующее заболевание [102].

Выяснение природы нейробиологических мишеней первичного действия этанола и их роли в последующих адаптивных процессах, происходящих в мозге животных и человека при хроническом употреблении этанола, имеет решающее значение для понимания центральных механизмов патогенеза алкогольной зависимости и разработки эффективных методов коррекции и лечения данной патологии [80, 102]. К сожалению, наши знания о конкретных нейрохимических механизмах, ответственных за развитие и прогрессирование синдрома зависимости все еще ограничены. Этанол оказывает влияние практически на

все гомеостатические и регуляторные процессы в мозге, включая нейромедиаторные, однако современные исследования главным образом сфокусированы на изменениях, наблюдаемых в дофаминовой и норадреналиновой системах [36, 46, 62, 117, 129].

Если о повышение уровня дофамина (ДА) в мезолимбической системе под влиянием этанола известно ещё с конца 1980-х годов [69], то на сегодняшний день внедрение широкого спектра экспериментальных моделей с использованием животных и современных технологий позволило получить более расширенные сведения о роли ДА в нейробиологических эффектах этанола [11, 117, 129]. Это также подтверждается клиническими данными об участии ДА в развитии алкогольной зависимости [14, 26, 77]. Помимо этого, исследования как на животных, так и на людях, демонстрируют нарушения в показателях норадреналиновой системы мозга [46, 62, 149]. Тела норадренергических нейронов сгруппированы в ядрах моста и ствола мозга, а аксоны этих ядер широко распространены по всему мозгу, включая многочисленные области, вовлеченные в ответы на стресс, в процессы возбуждения и торможения, а также в поведение, направленное на употребление алкоголя. Самым большим и лучше всего охарактеризованным из этих ядер является голубое пятно (ГП), которое посылает свои проекции в вентральную область покрышки (ВОП), миндалевидное тело и кору мозга. ГП участвует в когнитивной и сенсорной обработке поступающих сигналов, а также в формировании стрессорной реакции [121, 132]. Было показано, что норадренергические афференты от ГП к ВОП модулируют возбуждение дофаминовых нейронов в прилежащем ядре, хвостатом ядре и префронтальной коре [89] посредством ак-

тивации $\alpha 1$ -адренорецепторов [114]. Фактически, как в доклинических, так и в клинических исследованиях было обнаружено, что селективные антагонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов и агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов изменяют алкоголь-зависимое поведение [62].

Было также обнаружено, что многие аффективные и связанные со стрессом расстройства сочетаются с алкоголь-зависимым поведением [51, 61, 152]. Более того, повышенная вероятность развития алкогольной зависимости была продемонстрирована у людей с диагностированным посттравматическим стрессом [76]. Алкоголь, как известно, является эффективным средством для снятия стресса и купирования тревожных состояний из-за его анксиолитического эффекта. Однако прекращение приёма алкоголя при его хроническом потреблении может усилить тревогу и другие симптомы, связанные со стрессом. Таким образом, стрессорные события могут способствовать чрезмерному употреблению алкоголя, в то время как повышенное употребление алкоголя может ухудшить симптоматику стрессогенных расстройств [51]. Вот почему разработка эффективных методов лечения таких патологических состояний требует не только лучшего понимания конкретных механизмов, ответственных за положительный подкрепляющий эффект этанола, но и механизмов, связывающих отрицательное подкрепление с зависимостью от алкоголя. За последние несколько десятилетий разработка и использование трансляционных моделей алкогольной зависимости на животных (143) привели к заметному прогрессу в нашем понимании действия этанола и стресса на синаптическую передачу в мозге, особенно имеющей место в дофаминовой и норадреналиновой системах. Возможно, и что важно, эти результаты позволили получить новые представления о тех нейронных цепях, которые участвуют в этанол-зависимом поведении, включая цепи между ВОП и ПЯ, между ГП и префронтальной корой, а также базолатеральную часть миндалины [143, 161]. Однако требуется еще изучить и расшифровать изменения, которые проявляются не только в результате действия самого этанола, но и в результате совокупного действия этанола и стресса, а также определить, играют ли эти изменения причинную роль в запуске аддиктивного поведения. Такие эксперименты требуют наличия возможностей управления активностью дискретных популяций нейронов с точным временным (мс) и пространственным (мкм) разрешением во время экспериментальной сессии аддиктивного поведения. Поэтому необходимо использовать усовершенствованные методы, которые позволяли бы выполнять такие манипуляции и исследовать реальную динамику нейротрансмиттеров *in vivo*. Недавние исследования в области алкогольной зависимости продемонстрировали перспективность комбинированного применения методов самовведения животными этанола с оптогенетической избирательной стимуляцией отдельных нейронов (или группы нейронов) и электро-

химической регистрацией нейромедиаторов в мозге. Хотя в исследованиях алкогольной зависимости использование данных методов находится еще в начальной стадии, последние результаты уже позволяют по-новому взглянуть на определяющую роль конкретных нейронных сетей в поведении, направленном на поиск и употребление этанола.

Данный обзор сфокусирован на том, чтобы особо подчеркнуть, как последние методологические разработки помогают нам понять значимые различия в паттернах катехоламинергической нейротрансмиссии в отдельных нейронных цепях для запуска или подавления алкоголь-зависимого поведения.

Эффекты однократного введения этанола на динамику катехоламинов в мозге

Механизмы центрального действия этанола изучаются давно и преимущественно на моделях с использованием грызунов (лабораторных крыс и мышей). Установлено, что этанол при остром введении изменяет активность большинства нейротрансмиттерных систем в мозге, в том числе ДА [52, 151], норадреналина (НА) [149], γ -аминомасляной кислоты [79, 125], глутамата [158], серотонина [60], аденозина [100], нейрорептида Y [135], вазопрессина [44] и др. При этом реагирование мезолимбической дофаминовой системы в ответ на действие этанола или других аддиктивных веществ весьма выражено. Хотя степень изменений дофаминовой системы и зависит от природы аддиктивного вещества, однако вектор этих изменений в определенной мере одинаково предсказуем, что указывает на некоторую универсальность роли ДА в механизмах зависимости [92]. Цепи дофаминергических нейронов в ВОП и их проекций в ПЯ (и части других областей мозга) тесным образом связаны с регуляцией системы вознаграждения в мозге (brain reward system). Как следствие, механизмам нейротрансмиссии ДА уделяется большое внимание в области исследований алкогольной зависимости.

Работы с опытами на грызунах продемонстрировали, что этанол, так же, как и другие наркотические вещества, при однократном введении увеличивает частоту возбуждения дофаминергических нейронов в области ВОП [18, 95] и, как следствие, увеличивает выброс ДА из аксональных окончаний [69, 133]. В то же время обратный нейрональный захват ДА с помощью специфичного плазмолемного транспортера, параметры которого измеряли с помощью *in vitro* и *in vivo* вольтамметрии, остаётся неизменным [24, 25, 71]. Важно отметить, что действие этанола на дофаминергические нейроны в области ВОП может быть опосредовано его первым основным метаболитом — ацетальдегидом, который способен непосредственно увеличивать активность дофаминергических нейронов в этой области [37, 47, 91]. Более того, ацетальдегид в головном мозге может спонтанно либо посредством ферментативной реакции взаимодействовать с ДА с образованием тетрагидроизохинолинового алкалоида сальсоино-

ла (САЛ), уровень которого значительно повышается в дофаминергических нейронах стриатума и гипоталамуса после введения животным этанола [3, 27, 84, 96, 101].

Введение этанола усиливает реакцию ДА с дофальдегидом (моноаминоксидазный продукт ДА) с образованием тетрагидропапаверолина (ТНР), биологического предшественника морфина [88, 120]. В работах по фармакологической характеристике тетрагидроизохинолиновых производных ДА показано, что САЛ и ТНР оказывают выраженное влияние на нейрофизиологические эффекты этанола [12, 35, 88, 96, 97]. Что касается подкрепляющих свойств этанола, наиболее интригующие экспериментальные данные заключаются в том, что САЛ и ТНР, введенные в желудочки головного мозга крыс или обезьян, вызывают аномально высокое и длительное употребление этанола [90, 98, 153]. Также было показано, что микроинъекции ТНР в ПЯ вызывают интенсивное предпочтение этанола у крыс [43]. Кроме того, САЛ проявляет высокое сродство к высокоаффинным дофаминовым D2/D3 рецепторам [2, 4, 113]. Интересно, что внутримозговое введение САЛ значительно увеличивает экстраклеточную концентрацию ДА (160). Примечательно, что способность САЛ увеличивать выброс ДА в полосатом теле оказалось значительно сильнее, чем у метамфетамина [99].

Резюмируя вышеизложенное, можно предположить, с одной стороны, что нейробиологические эффекты этанола частично опосредуются его первым метаболитом — ацетальдегидом, образование которого в мозге убедительно доказано [66, 162], а с другой стороны, что в роли внутриклеточных субстратов, помимо самого ДА, могут быть сопутствующие минорные метаболиты ДА. Концентрация алкалоидных метаболитов ДА в мозге, будучи следовой у интактных животных, прямо зависит от поступления этанола в мозг или, возможно, из пищевых продуктов (к примеру, сальсолинол содержится в бананах и шоколаде). Также тетрагидроизохинолиновые алкалоиды могут иметь более широкий фармакологический спектр, чем у ДА, в частности, они действуют на опиатные рецепторы в среднем мозге.

Согласно данным позитронно-эмиссионной томографии, проведенной на человеке с применением [^{11}C]raclopride в качестве лиганда, этанол усиливает выброс ДА в мозге, преимущественно в вентральном ПЯ, что явилось подтверждением гипотезы о том, что активация мезолимбического ДА, опосредующая подкрепление, является общим свойством наркотических веществ [14]. Важно подчеркнуть, что ДА может высвобождаться в терминальной области при двух характерных режимах или паттернах возбуждения нейрона: тоническом, т. е. когда единичные спайки активности наблюдаются с частотой не более 5 Гц, и фазическом, когда работа нейрональных клеток синхронизирована и частота проведения импульса достигает частот равных или более 20 Гц [6, 53, 56, 124, 154]. Эти паттерны воспроизводят дискрет-

ные режимы реагирования дофаминергического нейрона, что приводит к изменениям концентрации ДА с длительностью от нескольких секунд до нескольких минут [154]. В частности, тоническое возбуждение приводит к базальной внеклеточной концентрации ДА (обычно ниже 50 нМ) [106], в то время как возбуждение с фазическим паттерном приводит к относительно большому повышению уровня нейромедиатора. Так, при фазическом воздействии этот уровень может значительно превышать 50 нМ [49, 55-59, 68, 154, 155].

Важно отметить, что эти два режима нейротрансмиссии ДА, по-видимому, выполняют различные функции и таким образом, стимуляция нейронов в каждом из этих режимов (тоническом или фазическом) может привести к различным поведенческим последствиям. С помощью методов микродиализа и быстро-сканирующей циклической вольтамметрии было показано, что этанол изменяет как тонические (микродиализ), так и фазические (вольтамметрия) колебания ДА в ПЯ [110]. Однако, до недавнего времени, роль тонического и фазического ДА в формировании аддиктивного поведения, связанного с поиском и употреблением этанола, оставалась неизвестной.

Следует отметить, что изменениям центральной норадренергической трансмиссии при остром введении этанола уделено меньше внимания по сравнению с дофаминергической трансмиссией. Тем не менее, Борг и соавторы (1981) обнаружили повышенный обратный захват НА как у лиц с алкогольной зависимостью, так и у здоровых людей контрольной группы [15]. Аналогично у крыс также выявлено увеличение обратного захвата НА в головном мозге после однократной дозы этанола [29, 67, 128]. Кроме этого, было показано, что после разового внутрибрюшинного введения этанола в дозе 2 г/кг уровни НА оказались повышены в ПЯ [74] и базолатеральной миндалине [73] у социально изолированных, но не у контрольных крыс. Было высказано предположение, что эти изменения могут способствовать эскалации алкоголь-зависимого поведения, наблюдаемого у крыс, подвергшихся хроническому стрессу [73]. Исследование с помощью микродиализа на свободноподвижных крысах показало, что этанол (0,5, 1,0 г/кг), так же как и никотин, кокаин, амфетамин или морфин, при внутрибрюшинном введении дозозависимо повышают уровень НА в диализатах миндалевидного тела [70].

В совокупности, рассмотренные в этом разделе данные, свидетельствуют о том, что однократное действие этанола оказывает стимулирующее влияние на нейротрансмиссию обоих катехоламинов как ДА, так и НА.

Хроническое действие этанола на динамику катехоламинов в мозге

Нейрохимические исследования однократного действия аддиктивных веществ на нейромедиаторные системы, по большей части, предоставляют информацию о направленности и величине из-

менений в концентрации катехоламинов в отделах мозга, что не может привести к пониманию нейрорегуляций, обуславливающих развитие аддиктивного поведения. Изучение хронического действия этанола на динамику ДА в головном мозге позволяет выявлять долговременные адаптивные, и, вероятнее всего, специфичные в отношении алкогольной зависимости процессы в нейронных сетях и поэтому требуют более детального рассмотрения. В отличие от однократного действия этанола, которое стимулирует выброс ДА, хроническое введение этанола и даже его последующая отмена приводят к противоположному эффекту, к гиподофаминергическому состоянию [78, 92, 151].

Снижение активности мезолимбических дофаминергических нейронов считается одной из важных причин, ведущих к выработке зависимости и провоцирующих запуск поведения, направленного на поиск и употребление этанола, или других аддиктивных веществ [36, 78, 92]. Низкие уровни ДА в хвостом ядре мозга были обнаружены у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью [103]. Это клиническое наблюдение хорошо согласуется с экспериментальными электрофизиологическими и биохимическими данными о значительном снижении частоты спонтанных возбуждений мезолимбических дофаминергических нейронов в период синдрома отмены у крыс [38] и мышей [9]. В аналогичных исследованиях с применением метода микродиализа показано достоверно значимое снижение внеклеточных уровней ДА в ПЯ у крыс при хроническом введении этанола [10, 40, 115]. Интересно отметить, что после снижения уровней ДА вследствие хронической алкоголизации, при последующем употреблении алкоголя наблюдается восстановление первоначальных концентраций ДА в ПЯ как при добровольном его употреблении [150], так и при пассивном его введении [38, 39]. Более того, исследования, проведенные на крысах в экспериментах с внутривенной самостимуляцией, продемонстрировали, что обученные употреблять раствор этанола животные в период алкогольной депривации прибегали к самостимуляции даже при повышенной силе тока [123]. Следовательно, можно предположить, что нейрональный субстрат, ответственный за поддержание самостимуляции мозга животными, гиперполяризован, но более рефрактерен у зависимых от этанола субъектов по сравнению с интактным контролем [36]. Однако, электрическая стимуляция не является специфичной только для ДА, поэтому полностью исключить при этом участие других нейромедиаторных систем не представляется возможным.

С помощью вольтамметрии *in vitro* было показано ускорение обратного захвата ДА в полосатом теле (стриатуме) у пьющих этанол крыс или обезьян [21, 34], а также у крыс, подвергшихся хроническому воздействию парами этанола [23]. Также с использованием метода вольтамметрии было показано, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к повышению уровня белка-транспортера ДА [116]. Следовательно, повышение

обратного захвата ДА может способствовать снижению его внеклеточной концентрации.

Представляют интерес и данные о повышении чувствительности ВОП к подкрепляющим эффектам алкоголя, полученные как в эксперименте с предпочитающими алкоголь крысами при хроническом потреблении этанола, так и в другом хроническом эксперименте, в котором крысы получали алкоголь в результате повторяющихся циклов доступа к алкоголю и его депривации [111, 112]. Не менее важным явилось наблюдение повышенного выброса ДА из проецируемых из ВОП нервных окончаний у животных после хронического действия этанола в ответ на его однократное введение [18, 41]. В другой работе было показано, что мыши, хронически употребляющие большие дозы алкоголя, демонстрировали более высокий ответ ДА в ПЯ при фазической, но не тонической стимуляции, по сравнению с контрольной группой, не получавшей этанол [82].

Хроническое действие этанола также оказывает влияние на пресинаптические дофаминовые ауторецепторы D2 (D2R), которые в первую очередь участвуют в регуляции выброса ДА из нервного окончания по принципу обратной связи [65, 139, 144-146]. Позитронно-эмиссионной томография мозга у людей, злоупотребляющих этанолом, опиоидами, кокаином и амфетамином, показала снижение экспрессии D2R в областях системы вознаграждения [146]. И наоборот, при трансфекции РНК, кодирующей D2R, в мозге крысы наблюдалось значительное увеличение экспрессии этих рецепторов, и как результат, значительное снижение употребления этанола у алкоголь-зависимых крыс [134]. Эти результаты подтверждают гипотезу о важной роли регуляции нейротрансмиссии ДА через D2R в механизмах, лежащих в основе алкогольной зависимости.

На наш взгляд, особое внимание должно быть уделено исследованиям по изучению динамики активности дофаминергической системы в мозге, которая коррелирует с инициацией и поддержанием употребления алкоголя животными в оперантной поведенческой модели. В ряде исследований была выявлена прямая зависимость между уровнем ДА в мозге и аппетентной (поисковой) и консуматорной фазами поведения животных. Так с помощью метода микродиализа было показано повышение концентрации ДА в ПЯ у крыс во время помещения их в оперантную камеру и в первые несколько минут консуматорной фазы употребления этанола [42]. Однако сам по себе акт нажатия рычага, отражающий мотивацию к алкогольному потреблению, не изменял уровень ДА в ПЯ. Следует уточнить, что микродиализ является наиболее подходящим методом для оценки изменений тонического ДА в мозге, поскольку имеет относительно медленное временное разрешение (минуты). Таким образом, измерения концентрации ДА, получаемые с помощью микродиализа, маскируют изменения в ДА выбросе, происходящем на секундной шкале (фазический ДА). Действительно, последние исследования с помо-

щью метода хемогенетической фотометрии показали секундные подъемы концентрации ДА в ПЯ у крыс на разных этапах приема этанола. [82].

Длительное употребление алкоголя в конечном итоге приводит к поздним стадиям алкогольной зависимости, при которых преобладает негативное эмоциональное состояние психики, особенно при синдроме отмены. Данное состояние, по крайней мере частично, может быть связано с гиподофаминергией. Вместе с этим, дополнительную роль могут играть различные стрессорные факторы, приводящие к гиперактивации норадренергической системы. По данным клинических исследований, у страдающих алкогольной зависимостью пациентов наблюдается повышенная нейротрансмиссия НА в мозге и повышенная симпатическая активность на периферии, особенно в начале синдрома отмены [46, 62, 63, 107].

В настоящее время все чаще появляются доказательства того, что стратегии, направленные на коррекцию центральной норадренергической системы, могут быть успешными для разработки методов лечения алкогольной зависимости. В свете данных исследований препарат празозин (Prazosin) является перспективным средством. По клиническим данным, антагонист $\alpha 1$ рецепторов, празозин, снижает влечение к алкоголю и его употребление, вызванное стрессом, а также нормализует состояние, связанное с синдромом отмены алкоголя [48, 75, 127]. Другой $\alpha 1$ -блокатор доксазозин (Doxazosin), который также используется для лечения алкогольной зависимости, обладает более благоприятным фармакокинетическим профилем по сравнению с празозином, и который селективно эффективен у пациентов с болезнью Альцгеймера с длительной семейной историей алкогольной зависимости. Существуют также доказательства того, что $\alpha 2$ -агонисты, такие как локсидин, клонидин или более новый $\alpha 2$ -агонист дексметомидин, могут снижать гиперактивацию симпатической норадренергической системы при лечении синдрома отмены алкоголя [31, 32, 147].

Как показало исследование на крысах, хронически подвергавшихся воздействию высоких доз этанола, введение блокатора $\alpha 1$ -адренорецепторов празозина [148] или блокатора β -адренорецепторов пропранолола [50] снижало увеличение употребления этанола в процессе формирования алкогольной зависимости. Во время синдрома отмены алкоголя наблюдается повышенная симпатическая активность, которая вызывает аверсивные соматические симптомы, тем самым способствуя рецидиву [64]. В исследованиях на крысах блокада $\alpha 1$ -или β -адренорецепторов [109, 136] или активация $\alpha 2$ -адренергических ауторецепторов [109] уменьшали симптомы отмены алкоголя, такие как судороги, тремор, двигательную гиперактивность. Также было показано, что блокада НА передачи во время синдрома отмены алкоголя снижает дальнейшее употребление этанола [148].

Таким образом, этанол при хроническом воздействии оказывает существенное влияние на дофаминергическую и норадренергическую системы

головного мозга. Повлекшие изменения приводят к дисбалансу, характеризующемуся гипофункцией ДА системы и гиперфункцией НА системы. Однако, роль этих адаптивных изменений в формировании аддиктивного поведения до настоящего времени остаётся до конца не выясненной. Использование оптогенетических методов в сочетании с адекватными поведенческими моделями алкогольной зависимости предоставляет новые возможности ответить на данный вопрос. В следующем разделе мы обобщили последние данные, которые показывают, как катехоламины участвуют в формировании поведения, связанного с поиском и употреблением алкоголя.

От корреляций к причинно-следственным связям

Выявление изменений в концентрации нейротрансмиттеров, коррелирующих с употреблением алкоголя, является важным первым шагом к пониманию роли определенных систем мозга в развитии аддиктивного поведения. Однако сложность задачи состоит в том, чтобы определить, действительно ли эти нейробиологические изменения запускают и контролируют вышеуказанное поведение, а не являются коррелятивными или вторичными по своей природе. Последние технологические достижения, такие как, например, применение оптогенетики в нейробиологических исследованиях, дают возможность ответить на этот важный вопрос [5, 11, 137, 157]. Действительно, оптогенетический подход позволяет нам точно имитировать определенные паттерны нейротрансмиссии в различных нейронных цепях во время поведения, направленного на поиск и получение алкоголя [11, 20, 33]. Таким образом, становится возможным гораздо более глубокое исследование роли нейротрансмиттеров головного мозга в алкоголь-зависимом поведении.

Поведение, связанное с употреблением алкоголя, можно разделить на два отдельных компонента или фазы. Мотивационный компонент непосредственно связан с действием, направленным на поиск и получение алкоголя, и последующий консуматорный компонент — с непосредственным употреблением алкоголя. Независимое нарушение регуляции обоих компонентов поведения может способствовать развитию и дальнейшей эскалации алкогольной зависимости. Для изучения роли различных паттернов дофаминовой нейротрансмиссии в инициации мотивационного и консуматорного компонентов алкоголь-зависимого поведения был использован оптогенетический подход [11]. Для этого в тесте «свободного выбора» крысы получали 20% раствор этанола и воду в течение трех суток, включая понедельник, среду и пятницу. Животным, которые демонстрировали высокие стабильные уровни потребления алкоголя в течение первых 7 недель, в вентральную область покрышки (ВОП) под анестезией была введена вирусная конструкция с тирозингидроксилазным промотором, обеспечивающим экспрес-

сию канального родопсина 2 (ChR2) исключительно в дофаминергических нейронах.

Такой дизайн эксперимента позволяет изучать влияние оптогенетической активации дофаминергических нейронов в ВОП на добровольное употребление алкоголя в фармакологически значимых дозах. Эксперименты показали, что тонические и фазические паттерны активации дофамин-содержащих клеток в области ВОП могут по-разному влиять на количество потребляемого раствора этанола без существенного влияния на употребление воды. Так, была обнаружена существенная задержка во времени акта первого употребления алкоголя и снижение его общего количества, выпитого в течение 10-минутной низкочастотной (5 Гц) тонической стимуляции тел дофаминергических нейронов [11]. Важно отметить, что тот же протокол стимуляции не давал эффекта при применении в «домашней» клетке за 10 минут до перемещения животных в экспериментальную установку с алкоголем. Неоднократно постулировалось, что повышенная тоническая активность ДА должна вызывать подавление фазического высвобождения нейротрансмиттера через механизм обратной связи, опосредованным пресинаптическими D2R [20, 54, 108]. Фазический выброс может активироваться ассоциируемыми с алкоголем сигналами окружающей среды и является критичным для формирования мотивационного поведения, направленного на получение вознаграждения [131]. Примечательно, что в условиях используемого теста [11] максимальное употребление алкоголя происходило в течение первых 5–10 минут каждой экспериментальной сессии. В это время крысы получали ассоциированные с получением алкоголя сигналы одновременно со стимуляцией ВОП.

Следовательно, оптогенетическое смещение выброса ДА в сторону тонического паттерна нейротрансмиссии могло препятствовать инициированию фазических сигналов, естественным образом запускаемых контекстуальными стимулами. Раствор этанола оставался доступным в течение 20 минут уже после стимуляции, таким образом, крысы имели возможность компенсировать количество недоупотребленного алкоголя. Однако, такой компенсации не произошло. Возможно, что оптогенетически вызванное увеличение тонической нейротрансмиссии, может имитировать фармакологический эффект этанола на экстраклеточный уровень ДА. В этом случае крысам требовалась более низкая доза для получения ожидаемого эффекта. Однако такая же стимуляция в «домашней» клетке вообще не влияла на употребление алкоголя в процессе тестирования. Следовательно, подавление фазического дофаминового ответа, связанного с контекстуальными стимулами в начале сессии, может быть эффективным и после прекращения оптической стимуляции.

В эксперименте с фазической стимуляцией достоверно значимых изменений в употреблении алкоголя не наблюдалось, включая латентный период до первого подхода к раствору этанола. Веро-

ятно, поскольку крысы уже были достаточно мотивированы на получение алкоголя, дальнейшее оптогенетическое усиление фазической нейротрансмиссии не оказалось эффективным. Следует отметить, что мотивация получить алкоголь не является связанной с его конечным употреблением [20, 119]. Так мета-анализ поведения 234 крыс не выявил корреляции между употреблением алкоголя и количеством нажатий педали для его получения [119]. Более того, введение D2R антагониста raclopride в ПЯ крыс избирательно снижало алкогольную мотивацию, не влияя на количество употребляемого алкоголя [118]. Следовательно, смещение дофаминовой нейротрансмиссии в фазический режим может усиливать мотивационный компонент алкоголь-зависимого поведения без изменений в его употреблении.

Следует упомянуть, что в последующем исследовании было обнаружено, что у мышей, употребляющих высокие дозы алкоголя, стимуляция ВОП тоническим режимом была не эффективной, в то время как фазическая стимуляция снижала употребление [72]. Однако параметры стимуляции в данном исследовании отличались от используемых в первом исследовании [11], а сгенерированные паттерны активности дофаминовых нейронов не подтверждались электрохимическими измерениями ДА в области аксональных окончаний. Кроме того, в более позднем эксперименте оптогенетическая активация не производилась непосредственно во время питьевых сеансов. Таким образом, вопрос о прямой причинно-следственной связи в данном исследовании между нейрхимическими последствиями и поведением остался открытым.

Важно отметить, что в ранних оптогенетических работах [11, 72] использовался поведенческий тест, который не позволял дискретно оценивать мотивационный компонент поведения. Поэтому следующим шагом стало устранение этого методического недостатка путем интеграции оптогенетического подхода с инструментальным тестом (нажатие на педаль для получения алкоголя), разделяющим мотивационную и завершающую консуматорную фазы поведения. Для имитации тонических и фазических режимов нейротрансмиссии использовались параметры стимуляции, ранее апробированные в нашей лаборатории [11, 93] и другими исследователями [5, 137]. Ожидаемые нейрхимические характеристики выброса ДА в реальном времени были подтверждены электрохимическими измерениями в условиях *in vivo* [20]. Используемые протоколы стимуляции не приводили к каким-либо непредсказуемым или дополнительным поведенческим, или нейрхимическим ответам.

Эксперименты показали, что фазическая и тоническая активации ВОП-ПЯ нейронной цепи противоположным образом действуют на мотивационное поведение (измеряемое количеством нажатий на педаль), направленное на получение алкоголя. В частности, мы обнаружили, что высокочастотная стимуляция, вызывающая фазиче-

ские паттерны выброса ДА с идентичными временными и концентрационными характеристиками, которые ранее регистрировались перед и во время получения наркотических веществ [105, 108], значительно эскалирует мотивационное поведение [20]. Напротив, применение низкочастотной стимуляции и, следовательно, перевод дофаминовой нейротрансмиссии преимущественно в тонический режим, подавляло это поведение [20]. Другое исследование, выполненное с использованием оптогенетического ингибирования дофаминовых нейронов ВОП, продемонстрировало первичную роль дофаминергической нейротрансмиссии в возникновение алкогольного рецидива [82]. Было выявлено, что для разных форм рецидива характерны соответствующие паттерны дофаминового ответа.

Таким образом, можно предположить, что перевод выброса ДА в тонический режим предотвращает актуализацию фазического ответа через активацию пресинаптических D2R. В течение многих лет это предположение основывалось преимущественно на результатах фармакологических подходов [54, 104, 108]. Более поздние исследования показали, что моноаминовый стабилизатор (-)-OSU6162, который является антагонистом D2R и увеличивает тонический выброс ДА в ПЯ [45], значительно снижал у крыс поведение, связанное с поиском алкоголя [77, 130]. Однако более полные доказательства в отношении механизма взаимодействия между тоническими и фазическими паттернами нейротрансмиссии ДА были предоставлены в недавнем исследовании, в котором оптогенетическую стимуляцию комбинировали с быстро сканирующей циклической вольтамметрией *in vivo* [20]. Было продемонстрировано, что как тоническая, так и фазическая активация ВОП усиливают выброс ДА, при этом амплитуда ответа была значительно больше при высокочастотном режиме стимуляции. Тем не менее, одновременная стимуляция тоническим и фазическим режимами приводила к значительному снижению ДА по сравнению с результатом только фазической активации [20].

Таким образом, можно заключить, что из-за оптогенетически стимулированного повышения тонического ДА у крыс редуцировался фазический выброс ДА, инициирующий мотивационное поведение, направленное на получение этанола. Данные исследования предполагают фармакологическую стратегию, которая задействует D2R для регуляции выброса нейротрансмиттера. Среди молекулярных мишеней, вписывающихся в эту стратегию, определенным интересом представляет рецептор следовых аминов TAAR1, который в свою очередь модулирует активность D2R [13, 17, 81]. Экспериментальные данные с использованием трансгенных мышей с редуцированным TAAR1 демонстрировали значительно большее предпочтение к этанолу и его повышенный уровень употребления по сравнению с интактными животными [83]. В то же время, агонист TAAR1 рецепторов (RO5263397) подавлял выраженность и развитие вызванной этанолом поведенческой сенсibili-

зации у нормальных животных, чего не наблюдалось у мышей с редуцированным TAAR1 [159].

В последние годы получены также убедительные доказательства, что норадренергическая трансмиссия играет не менее важную роль в формировании алкоголь-зависимого поведения. Следует отметить, что НА-передача имеет черты, сходные с дофаминовой нейротрансмиссией. Нейроны ГП также характеризуются двумя отличающимися режимами или паттернами: тоническим, который представляет собой базальную (низкочастотную) активность нейронов, и фазическим, когда клетками генерируются короткие импульсы, но с более высокой частотой [7, 8, 28].

Чтобы экспериментально выявить, как фазические и тонические паттерны влияют на мотивационный и консуматорный компоненты алкоголь-зависимого поведения, был использован вышеуказанный оптогенетический подход [33]. В результате, при данном подходе, было продемонстрировано противоположное влияние тонической и фазической стимуляций НА передачи на употребление алкоголя. Так тонический режим стимуляции ГП приводил к увеличению потребления раствора этанола, тогда как стимуляция с фазическим паттерном его снижала. Важно обратить внимание, что ранние электрофизиологические исследования выявили паттерн-специфическую активность ГП также в условиях стресса [16, 30, 85, 140]. Более того, тоническая, а не фазическая, активация проекций ГП усиливала тревожное поведение [86]. Таким образом, увеличение тонического НА, способного вызвать стрессоподобные состояния, эскалирует употребление алкоголя, что резко контрастирует с поведенческими последствиями таких же изменений в ДА [11]. Основываясь на данных этих двух исследований, в которых стимуляцию ДА и НА осуществляли с использованием оптогенетики, можно заключить, что норадренергическая и дофаминергическая нейротрансмиссии играют противоположную роль в регуляции потребления этанола.

Интерпретация снижения употребления алкоголя вследствие фазической активации ГП представляется более сложной в сравнении с последствиями тонической активации ГП. На самом деле, более раннее исследование показало, что фазическая стимуляция ГП не вызывает тревожного поведения [85]. Однако, фазическую активность ГП-НА системы увязывали с процессингом поступающих стимулов [122, 141]. Кроме того, было обнаружено, что фазическая стимуляция ГП у крыс способна вызывать связанные с поведенческим событием потенциалы в префронтальной коре (ПФК) [142]. Следовательно, мы можем предположить, что оптогенетически повышенная активность ПФК могла неблагоприятно влиять на когнитивные процессы, необходимые для алкоголь-зависимого поведения.

Мотивационное поведение (нажатие на педаль), направленное на получение этанола, оставалось интактным при тонической стимуляции ГП [33]. Примечательно, что крысы, которые под-

вергались социальной изоляции в раннем возрасте, демонстрировали повышенное беспокойство и, как следствие, повышенное употребление алкоголя. Однако они также не проявляли значительных изменений в алкогольной мотивации [87]. Таким образом, воспроизведение стрессового состояния с помощью тонической стимуляции норадренергической трансмиссии оказывало влияние на употребление этанола без изменения мотивационного поведения. В то же время, имитирование фазических паттернов имело выраженный ингибирующий эффект на алкогольную мотивацию. Следовательно, увеличение фазического ответа в цепях ГП-НА и ВОП-ДА вызывало противоположные последствия в отношении мотивационного поведения, равно как и тоническая стимуляция в отношении консуматорного компонента поведения употребления этанола [20, 33].

Заключение

В ряде нейробиологических исследований в области алкогольной зависимости продемонстрировано фундаментальное значение оптогенетического подхода для получения убедительных доказательств относительно детерминирующей роли нейротрансмиттерной динамики катехоламинов в отдельных нейронных цепях в регуляции алкоголь-зависимого поведения. Важным выводом, который вытекает из данного обзора, является то, что нейрохимические исследования должны акцентироваться на паттернах ней-

ропередачи, а не на традиционном «увеличении» или «снижении» концентраций нейромедиаторов. Действительно, в зависимости от паттерна, увеличение выброса катехоламина может привести к абсолютно противоположному результату, такому как усилению или ингибированию мотивационного поведения и употребления алкоголя. Важно отметить преимущество комбинирования оптогенетики с методами, позволяющими контролировать нейротрансмиттерную динамику в изучаемых структурах мозга в реальном времени.

Быстро-сканирующая циклическая вольтамметрия является одним из оптимальных методов для мониторинга паттернов высвобождения катехоламинов. Наконец, поведенческие подходы, которые интегрированы с оптогенетическими исследованиями, должны дифференцировать мотивационный и консуматорный компоненты алкоголь-зависимого поведения, поскольку они могут различным образом детерминироваться нейрохимической динамикой в той или иной нейронной цепи. Несомненно, использование новых методологических подходов, позволяющих исследовать причинно-следственную связь между нейротрансмиссией и поведением, поможет выявить нейробиологические механизмы, ответственные за развитие и эскалацию алкогольной зависимости. Понимание таких механизмов необходимо для создания более эффективных фармакологических и немедикаментозных (например, транскраниальная магнитная стимуляция) методов лечения алкогольной зависимости.

Литература / References

1. Панченко Л.Ф., Брюсов О.С., Балашов А.М., Гриневич В.П., Островский Ю.М. Взаимодействие некоторых алкалоидов тетрагидроизохинолина с опиатными рецепторами в гипоталамусе и среднем мозге крыс. *Вопр. Мед. Хим.* 1982;28(5):88-92.
Panchenko LF, Brusov OS, Balashov AM, Grinevich VP, Ostrovsky YM Interactions of some tetrahydroisoquinoline alkaloids with opiate receptors in the rat hypothalamus and midbrain. *Vopr Med Khim.* 1982;28(5):88-92. (In Russ).
2. Паценко А.А., Гриневич В.П. Высокая эффективность тетрагидроизохинолинов по отношению к сайтам связывания с высоким сродством дофамина в полосатом теле крысы. *Нейрохимия.* 1988;79(1):33-38.
Patsenko AA, Grinevich VP. High potency of tetrahydroisoquinolines to dopamine high affinity binding sites in rat striatum. *Neurokhimiya.* 1988;79(1):33-38. (In Russ).
3. Паценко А.А., Гриневич В.П. Определение содержания сальсолинола в полосатом теле крысы радиометрическим методом. *ВИНИТИ.* 1987;27250-B87:1-14.
Patsenko AA, Grinevich VP, Olshevskaya AB Radiochemical micromethod for the determination of the catechol-O-methyltransferase activity in rat tissues. *VINITI.* 1987;2830-B87:1-9. (In Russ).
4. Паценко А.А., Гриневич В.П., Островский Ю.М. Взаимодействие простых тетрагидроизохинолинов с опиатными и высокоаффинными дофаминовыми (D3) рецепторами в полосатом теле крысы. *Фармакол. Токсикол.* 1987;4:33-35.
Patsenko AA, Grinevich VP, Ostrovsky YuM. Interaction of simple tetrahydroisoquinolines with opiate and high-affinity dopamine (D3) receptors in the rat corpus striatum. *Farmakol. Toksikol.* 1987; 50:33-35. (In Russ).
5. Adamantidis AR, Tsai HC, Boutrel B, Zhang F, Stuber GD, Budygin EA, Touriño C, Bonci A, Deisseroth K, de Lecea L. Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci.* 2011;31(30):10829-10835. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2246-11.2011>
6. Anstrom KK, Miczek KA, Budygin E. Increased phasic dopamine signaling in the mesolimbic pathway during social defeat in rats. *Neuroscience.* 2009;161(1):3-12.
7. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1(8):876-886.

- <https://doi.org/10.1523/jneurosci.01-08-00876.1981>
8. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:403-450.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
 9. Bailey CP, O'Callaghan MJ, Croft AP, Manley SJ, Little HJ. Alterations in mesolimbic dopamine function during the abstinence period following chronic ethanol consumption. *Neuropharmacology.* 2001;41(8):989-999.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(01\)00146-0](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(01)00146-0)
 10. Barak S, Carnicella S, Yowell QV, Ron D. Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses alcohol-induced allostasis of the mesolimbic dopaminergic system: implications for alcohol reward and seeking. *J Neurosci.* 2011;31(27):9885-9894.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1750-11.2011>
 11. Bass CE, Grinevich VP, Gioia D, Day-Brown J, Bonin KD, Stuber GD, Weiner JL, Budygin E. Optogenetic stimulation of VTA dopamine neurons reveals that tonic but not phasic patterns of dopamine transmission reduce ethanol self-administration. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2013;7:173.
 12. Bassareo V, Frau R, Maccioni R, Caboni P, Manis C, Peana AT, Migheli R, Porru S, Acquas E. Ethanol-Dependent Synthesis of Salsolinol in the Posterior Ventral Tegmental Area as Key Mechanism of Ethanol's Action on Mesolimbic Dopamine. *Front Neurosci.* 2021;15:675061.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.675061>
 13. Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M. Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacology & therapeutics.* 2017;180:161-180.
 14. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse.* 2003;49(4):226-231.
<https://doi.org/10.1002/syn.10226>
 15. Borg S, Kvande H, Sedvall G. Central norepinephrine metabolism during alcohol intoxication in addicts and healthy volunteers. *Science.* 1981;213(4512):1135-1137.
<https://doi.org/10.1126/science.7268421>
 16. Borodovitsyna O, Joshi N, Chandler D. Persistent Stress-Induced Neuroplastic Changes in the Locus Coeruleus/Norepinephrine System. *Neural Plast.* 2018;2018:1892570.
<https://doi.org/10.1155/2018/1892570>
 17. Bradaia A, Trube G, Stalder H, Norcross RD, Ozmen L, Wettstein JG, Pinard A, Buchy D, Gassmann M, Hoener MC, Bettler B. The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1-mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(47):20081-20086.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0906522106>
 18. Brodie MS. Increased ethanol excitation of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area after chronic ethanol treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26(7):1024-1030.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000021336.33310.6b>
 19. Budygin EA. Dopamine uptake inhibition is positively correlated with cocaine-induced stereotyped behavior. *Neurosci Lett.* 2007;429(1):55-8.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.064>
 20. Budygin EA, Bass CE, Grinevich VP, Deal AL, Bonin KD, Weiner JL. Opposite consequences of tonic and phasic increases in accumbal dopamine on alcohol-seeking behavior. *IScience.* 2020;23(3):100877.
 21. Budygin EA, John CE, Mateo Y, Daunais JB, Friedman DP, Grant KA, Jones SR. Chronic ethanol exposure alters presynaptic dopamine function in the striatum of monkeys: a preliminary study. *Synapse.* 2003;50(3):266-268.
 22. Budygin EA, John CE, Mateo Y, Daunais JB, Friedman DP, Grant KA, Jones SR. Chronic ethanol exposure alters presynaptic dopamine function in the striatum of monkeys: a preliminary study. *Synapse.* 2003;50(3):266-268.
<https://doi.org/10.1002/syn.10269>
 23. Budygin EA, Oleson EB, Mathews TA, Läck AK, Diaz MR, McCool BA, Jones SR. Effects of chronic alcohol exposure on dopamine uptake in rat nucleus accumbens and caudate putamen. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;193(4):495-501.
<https://doi.org/10.1007/s00213-007-0812-1>
 24. Budygin EA, Phillips PE, Robinson DL, Kennedy AP, Gainetdinov RR, Wightman RM. Effect of acute ethanol on striatal dopamine neurotransmission in ambulatory rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(1):27-34.
 25. Budygin EA, Phillips PE, Wightman RM, Jones SR. Terminal effects of ethanol on dopamine dynamics in rat nucleus accumbens: an in vitro voltammetric study. *Synapse.* 2001;42(2):77-79.
<https://doi.org/10.1002/syn.1101>
 26. Charlet K, Beck A, Heinz A. The dopamine system in mediating alcohol effects in humans. *Curr Top Behav Neurosci.* 2013;13:461-488.
https://doi.org/10.1007/7854_2011_130
 27. Chen X, Zheng X, Ali S, Guo M, Zhong R, Chen Z, Zhang Y, Qing H, Deng Y. Isolation and Sequencing of Salsolinol Synthase, an Enzyme Catalyzing Salsolinol Biosynthesis. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(6):1388-1398.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00023>
 28. Clayton EC, Rajkowski J, Cohen JD, Aston-Jones G. Phasic activation of monkey locus ceruleus neurons by simple decisions in a forced-choice task. *J Neurosci.* 2004;24(44):9914-9920.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2446-04.2004>
 29. Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T. The effect of ethanol on the activity of central catecholamine neurones in rat brain. *J Pharm Pharmacol.* 1966;18(12):821-823.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1966.tb07817.x>

30. Curtis AL, Leiser SC, Snyder K, Valentino RJ. Predator stress engages corticotropin-releasing factor and opioid systems to alter the operating mode of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Neuropharmacology*. 2012;62(4):1737-1745. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.020>
31. Cushman P, Jr., Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(2):103-108. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1985.tb05527.x>
32. Darrouj J, Puri N, Prince E, Lomonaco A, Spevetz A, Gerber DR. Dexmedetomidine infusion as adjunctive therapy to benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2008;42(11):1703-1705. <https://doi.org/10.1345/aph.1K678>
33. Deal AL, Bass CE, Grinevich VP, Delbono O, Bonin KD, Weiner JL, Budygina EA. Bidirectional Control of Alcohol-drinking Behaviors Through Locus Coeruleus Optoactivation. *Neuroscience*. 2020;443:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.07.024>
34. Deal AL, Konstantopoulos JK, Weiner JL, Budygina EA. Exploring the consequences of social defeat stress and intermittent ethanol drinking on dopamine dynamics in the rat nucleus accumbens. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-9.
35. Deehan GA, Jr., Brodie MS, Rodd ZA. What is in that drink: the biological actions of ethanol, acetaldehyde, and salsolinol. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:163-184. https://doi.org/10.1007/7854_2011_198
36. Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Front Psychiatry*. 2011;2:64. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00064>
37. Diana M, Peana AT, Sirca D, Lintas A, Melis M, Enrico P. Crucial role of acetaldehyde in alcohol activation of the mesolimbic dopamine system. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1139:307-317. <https://doi.org/10.1196/annals.1432.009>
38. Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa GL, Rossetti ZL. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(17):7966-7969. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.17.7966>
39. Diana M, Pistis M, Muntoni A, Gessa G. Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence. *Neuroscience*. 1996;71(2):411-415. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00482-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00482-3)
40. Diana M, Rossetti ZL, Gessa G. Rewarding and aversive effects of ethanol: interplay of GABA, glutamate and dopamine. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1993;2:315-319.
41. Ding ZM, Rodd ZA, Engleman EA, McBride WJ. Sensitization of ventral tegmental area dopamine neurons to the stimulating effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(9):1571-1581. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00985.x>
42. Doyon WM, York JL, Diaz LM, Samson HH, Czachowski CL, Gonzales RA. Dopamine activity in the nucleus accumbens during consummatory phases of oral ethanol self-administration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(10):1573-1582. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000089959.66222.b8>
43. Duncan CC, Fernando PW. Effects of tetrahydropapaveroline in the nucleus accumbens and the ventral tegmental area on ethanol preference in the rat. *Alcohol*. 1991;8(2):87-90. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(91\)91314-r](https://doi.org/10.1016/0741-8329(91)91314-r)
44. Edwards S, Guerrero M, Ghoneim OM, Roberts E, Koob GF. Evidence that vasopressin V1b receptors mediate the transition to excessive drinking in ethanol-dependent rats. *Addict Biol*. 2012;17(1):76-85. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00291.x>
45. Feltmann K, Fredriksson I, Wirf M, Schilström B, Steensland P. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 counteracts downregulated dopamine output in the nucleus accumbens of long-term drinking Wistar rats. *Addict Biol*. 2016;21(2):438-449. <https://doi.org/10.1111/adb.12304>
46. Fitzgerald PJ. Elevated Norepinephrine may be a Unifying Etiological Factor in the Abuse of a Broad Range of Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine. *Subst Abuse*. 2013;7:171-183. <https://doi.org/10.4137/sart.s13019>
47. Foddai M, Dosia G, Spiga S, Diana M. Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(3):530-536. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300326>
48. Fox HC, Anderson GM, Tuit K, Hansen J, Kimmeling A, Siedlarz KM, Morgan PT, Sinha R. Prazosin effects on stress- and cue-induced craving and stress response in alcohol-dependent individuals: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(2):351-360. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01628.x>
49. Freeman AS, Meltzer LT, Bunney BS. Firing properties of substantia nigra dopaminergic neurons in freely moving rats. *Life Sci*. 1985;36(20):1983-1994. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(85\)90448-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(85)90448-5)
50. Gilpin NW, Koob GF. Effects of β -adrenoceptor antagonists on alcohol drinking by alcohol-dependent rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212(3):431-439. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1967-8>
51. Gilpin NW, Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. *Genes Brain Behav*. 2017;16(1):15-43. <https://doi.org/10.1111/gbb.12349>
52. Gonzales RA, Job MO, Doyon WM. The role of mesolimbic dopamine in the development and main-

- tenance of ethanol reinforcement. *Pharmacol Ther.* 2004;103(2):121-146.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.06.002>
53. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience.* 1991;41(1):1-24.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90196-u](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90196-u)
 54. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction.* 2000;95 Suppl 2:S119-128.
<https://doi.org/10.1080/09652140050111690>
 55. Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--1. Identification and characterization. *Neuroscience.* 1983;10(2):301-315.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90135-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90135-5)
 56. Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--2. Action potential generating mechanisms and morphological correlates. *Neuroscience.* 1983;10(2):317-331.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90136-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90136-7)
 57. Grace AA, Bunney BS. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons--3. Evidence for electrotonic coupling. *Neuroscience.* 1983;10(2):333-348.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90137-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90137-9)
 58. Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J Neurosci.* 1984;4(11):2877-2890.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-11-02877.1984>
 59. Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J Neurosci.* 1984;4(11):2866-2876.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-11-02866.1984>
 60. Grant KA. The role of 5-HT₃ receptors in drug dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1995;38(2):155-71. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01120-n](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01120-n)
 61. Grant S. Let's not be impulsive: comments on Lubman et al. 2004.
 62. Haass-Koffler CL, Swift RM, Leggio L. Noradrenergic targets for the treatment of alcohol use disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(6):1625-1634.
<https://doi.org/10.1007/s00213-018-4843-6>
 63. Hawley RJ, Major LF, Schulman EA, Lake CR. CSF levels of norepinephrine during alcohol withdrawal. *Arch Neurol.* 1981;38(5):289-292.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510050055008>
 64. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker HC. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addict Biol.* 2010;15(2):169-184.
<https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2009.00194.x>
 65. Hietala J, West C, Syvälahti E, Nägren K, Lehtikoinen P, Sonninen P, Ruotsalainen U. Striatal D₂ dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;116(3):285-290.
<https://doi.org/10.1007/bf02245330>
 66. Hipólito L, Sánchez MJ, Polache A, Granero L. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update. *Curr Drug Metab.* 2007;8(7):716-727.
<https://doi.org/10.2174/138920007782109797>
 67. Hunt WA, Majchrowicz E. Alterations in the turnover of brain norepinephrine and dopamine in alcohol-dependent rats. *J Neurochem.* 1974;23(3):549-552.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1974.tb06058.x>
 68. Hyland BI, Reynolds JN, Hay J, Perk CG, Miller R. Firing modes of midbrain dopamine cells in the freely moving rat. *Neuroscience.* 2002;114(2):475-492.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00267-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00267-1)
 69. Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;239(1):219-228.
 70. Jadzic D, Bassareo V, Carta AR, Carboni E. Nicotine, cocaine, amphetamine, morphine, and ethanol increase norepinephrine output in the bed nucleus of stria terminalis of freely moving rats. *Addict Biol.* 2021;26(1):e12864.
<https://doi.org/10.1111/adb.12864>
 71. Jones SR, Mathews TA, Budygin EA. Effect of moderate ethanol dose on dopamine uptake in rat nucleus accumbens in vivo. *Synapse.* 2006;60(3):251-255.
<https://doi.org/10.1002/syn.20294>
 72. Juarez B, Morel C, Ku SM, Liu Y, Zhang H, Montgomery S, Gregoire H, Ribeiro E, Crumiller M, Roman-Ortiz C, Walsh JJ, Jackson K, Croote DE, Zhu Y, Zhang S, Vendruscolo LF, Edwards S, Roberts A, Hodes GE, Lu Y, Calipari ES, Chaudhury D, Friedman AK, Han MH. Midbrain circuit regulation of individual alcohol drinking behaviors in mice. *Nat Commun.* 2017;8(1):2220.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-02365-8>
 73. Karkhanis AN, Alexander NJ, McCool BA, Weiner JL, Jones SR. Chronic social isolation during adolescence augments catecholamine response to acute ethanol in the basolateral amygdala. *Synapse.* 2015;69(8):385-395.
 74. Karkhanis AN, Locke JL, McCool BA, Weiner JL, Jones SR. Social isolation rearing increases nucleus accumbens dopamine and norepinephrine responses to acute ethanol in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(11):2770-2779.
<https://doi.org/10.1111/acer.12555>
 75. Kenna GA, Haass-Koffler CL, Zywiak WH, Edwards SM, Brickley MB, Swift RM, Leggio L. Role of the α 1 blocker doxazosin in alcoholism: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Addict Biol.* 2016;21(4):904-914.
<https://doi.org/10.1111/adb.12275>
 76. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of

- DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):313-321. <https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1997.01830160031005>
77. Khemiri L, Steensland P, Guterstam J, Beck O, Carlsson A, Franck J, Jayaram-Lindström N. The effects of the monoamine stabilizer (-)-OSU6162 on craving in alcohol dependent individuals: A human laboratory study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2240-2251. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.018>
78. Koob GF. Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(2):232-243. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000057122.36127.c2>
79. Koob GF. Allostatic view of motivation: implications for psychopathology. *Nebr Symp Motiv*. 2004;50:1-18.
80. 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>
81. Leo D, Mus L, Espinoza S, Hoener M, Sotnikova T, Gainetdinov R. Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology*. 2014;81:283-291.
82. Liu Y, Jean-Richard-Dit-Bressel P, Yau JO, Willing A, Prasad AA, Power JM, Killcross S, Clifford CWG, McNally GP. The Mesolimbic Dopamine Activity Signatures of Relapse to Alcohol-Seeking. *J Neurosci*. 2020;40(33):6409-6427. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0724-20.2020>
83. Lynch LJ, Sullivan KA, Vallender EJ, Rowlett JK, Platt DM, Miller GM. Trace amine associated receptor 1 modulates behavioral effects of ethanol. *Subst Abuse*. 2013;7:117-126. <https://doi.org/10.4137/sart.s12110>
84. Matsubara K, Fukushima S, Fukui Y. A systematic regional study of brain salsolinol levels during and immediately following chronic ethanol ingestion in rats. *Brain Res*. 1987;413(2):336-43. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91025-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91025-0)
85. McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, Hong DY, Norris AJ, Ford CP, Bruchas MR. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron*. 2015;87(3):605-620. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.002>
86. McCall JG, Siuda ER, Bhatti DL, Lawson LA, McEligott ZA, Stuber GD, Bruchas MR. Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. *Elife*. 2017;6. <https://doi.org/10.7554/eLife.18247>
87. McCool BA, Chappell AM. Early social isolation in male Long-Evans rats alters both appetitive and consummatory behaviors expressed during operant ethanol self-administration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):273-282. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00830.x>
88. McCoy JG, Strawbridge C, McMurtrey KD, Kane VB, Ward CP. A re-evaluation of the role of tetrahydropapaveroline in ethanol consumption in rats. *Brain Res Bull*. 2003;60(1-2):59-65. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(03\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(03)00018-2)
89. Mejias-Aponte CA. Specificity and impact of adrenergic projections to the midbrain dopamine system. *Brain Res*. 2016;1641(Pt B):258-273. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.036>
90. Melchior CL, Myers RD. Preference for alcohol evoked by tetrahydropapaveroline (THP) chronically infused in the cerebral ventricle of the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 1977;7(1):19-35. 10.1016/0091-3057(77)90006-5
91. Melis M, Diana M, Enrico P, Marinelli M, Brodie MS. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol*. 2009;43(7):531-539. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.05.004>
92. Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol*. 2005;63:101-154. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(05\)63005-x](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(05)63005-x)
93. Mikhailova MA, Bass CE, Grinevich VP, Chappell AM, Deal AL, Bonin KD, Weiner JL, Gainetdinov RR, Budygin EA. Optogenetically-induced tonic dopamine release from VTA-nucleus accumbens projections inhibits reward consummatory behaviors. *Neuroscience*. 2016;333:54-64.
94. Moorman DE, Aston-Jones G. Neuroscience: Optical control of reward. *Nature*. 2009;458(7241):980-1. <https://doi.org/10.1038/458980a>
95. Morikawa H, Morrisett RA. Ethanol action on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area: interaction with intrinsic ion channels and neurotransmitter inputs. *Int Rev Neurobiol*. 2010;91:235-288. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(10\)91008-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(10)91008-8)
96. Mravec B. Salsolinol, a derivate of dopamine, is a possible modulator of catecholaminergic transmission: a review of recent developments. *Physiol Res*. 2006;55(4):353-364.
97. Myers RD. Tetrahydroisoquinolines and alcoholism: where are we today? *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(3):498-500. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01081.x>
98. Myers RD, Oblinger MM. Alcohol drinking in the rat induced by acute intra-cerebral infusion of two tetrahydroisoquinolines and a beta-carboline. *Drug Alcohol Depend*. 1977;2(5-6):469-483. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(77\)90047-3](https://doi.org/10.1016/0376-8716(77)90047-3)
99. Nakahara D, Maruyama W, Hashiguti H, Naoi M. Characterization of the in vivo action of (R)-salsolinol, an endogenous metabolite of alcohol, on serotonin and dopamine metabolism: a microdialysis study. *Brain Res*. 1994;644(2):226-232. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91684-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91684-5)
100. Nam HW, Bruner RC, Choi DS. Adenosine signaling in striatal circuits and alcohol use disorders. *Mol Cells*. 2013;36(3):195-202.

- <https://doi.org/10.1007/s10059-013-0192-9>
101. Naoi M, Maruyama W, Akao Y, Yi H. Dopamine-derived endogenous N-methyl-(R)-salsolinol: its role in Parkinson's disease. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24(5):579-591.
[https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(02\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(02)00211-8)
 102. Nieto SJ, Grodin EN, Aguirre CG, Izquierdo A, Ray LA. Translational opportunities in animal and human models to study alcohol use disorder. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):496.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01615-0>
 103. Noble EP. Alcoholism and the dopaminergic system: a review. *Addict Biol.* 1996;1(4):333-348.
<https://doi.org/10.1080/1355621961000124956>
 104. Oleson EB, Talluri S, Childers SR, Smith JE, Roberts D, Bonin KD, Budygin EA. Dopamine uptake changes associated with cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(5):1174-1184.
 105. Owesson-White CA, Ariansen J, Stuber GD, Cleaveland NA, Cheer JF, Wightman RM, Carelli RM. Neural encoding of cocaine-seeking behavior is coincident with phasic dopamine release in the accumbens core and shell. *Eur J Neurosci.* 2009;30(6):1117-1127.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06916.x>
 106. Parsons LH, Justice JB, Jr. Extracellular concentration and in vivo recovery of dopamine in the nucleus accumbens using microdialysis. *J Neurochem.* 1992;58(1):212-218.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb09298.x>
 107. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Naik PC, Murray HW, Vergare MJ, Marsden CA. Changes in plasma noradrenaline and serotonin levels and craving during alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(3):224-231.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agg055>
 108. Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature.* 2003;422(6932):614-618.
 109. Riihioja P, Jaatinen P, Oksanen H, Haapalinna A, Heinonen E, Hervonen A. Dexmedetomidine, diazepam, and propranolol in the treatment of ethanol withdrawal symptoms in the rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21(5):804-808.
 110. Robinson DL, Howard EC, McConnell S, Gonzales RA, Wightman RM. Disparity between tonic and phasic ethanol-induced dopamine increases in the nucleus accumbens of rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(7):1187-1196.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00942.x>
 111. Rodd ZA, Bell RL, McQueen VK, Davids MR, Hsu CC, Murphy JM, Li TK, Lumeng L, McBride WJ. Chronic ethanol drinking by alcohol-preferring rats increases the sensitivity of the posterior ventral tegmental area to the reinforcing effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(3):358-366.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000156127.30983.9d>
 112. Rodd ZA, Bell RL, McQueen VK, Davids MR, Hsu CC, Murphy JM, Li TK, Lumeng L, McBride WJ. Prolonged increase in the sensitivity of the posterior ventral tegmental area to the reinforcing effects of ethanol following repeated exposure to cycles of ethanol access and deprivation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(2):648-657.
<https://doi.org/10.1124/jpet.105.084350>
 113. Rodd ZA, Bell RL, Zhang Y, Goldstein A, Zafaroni A, McBride WJ, Li TK. Salsolinol produces reinforcing effects in the nucleus accumbens shell of alcohol-preferring (P) rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(3):440-449.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000056612.89957.b4>
 114. Rommelfanger KS, Mitrano DA, Smith Y, Weinshenker D. Light and electron microscopic localization of alpha-1 adrenergic receptor immunoreactivity in the rat striatum and ventral midbrain. *Neuroscience.* 2009;158(4):1530-1540.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.019>
 115. Rossetti ZL, Longu G, Mercuro G, Hmaidan Y, Gessa GL. Biphasic effect of ethanol on noradrenaline release in the frontal cortex of awake rats. *Alcohol Alcohol.* 1992;27(5):477-480.
 116. Rothblat DS, Rubin E, Schneider J. Effects of chronic alcohol ingestion on the mesostriatal dopamine system in the rat. *Neuroscience letters.* 2001;300(2):63-66.
 117. Salinas AG, Mateo Y, Carlson VCC, Stinnett GS, Luo G, Seasholtz AF, Grant KA, Lovinger DM. Long-term alcohol consumption alters dorsal striatal dopamine release and regulation by D2 dopamine receptors in rhesus macaques. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(8):1432-1441.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-00938-8>
 118. Samson HH, Chappell AM. Effects of raclopride in the core of the nucleus accumbens on ethanol seeking and consumption: the use of extinction trials to measure seeking. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(4):544-549.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000121649.81642.3f>
 119. Samson HH, Czachowski CL. Behavioral measures of alcohol self-administration and intake control: rodent models. *Int Rev Neurobiol.* 2003;54:107-143.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(03\)54004-1](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(03)54004-1)
 120. Sango K, Maruyama W, Matsubara K, Dostert P, Minami C, Kawai M, Naoi M. Enantio-selective occurrence of (S)-tetrahydropapaveroline in human brain. *Neurosci Lett.* 2000;283(3):224-246.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00963-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00963-0)
 121. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):211-23.
<https://doi.org/10.1038/nrn2573>
 122. Sara SJ, Bouret S. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron.* 2012;76(1):130-141.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>
 123. Schulteis G, Markou A, Cole M, Koob GF. Decreased brain reward produced by etha-

- nol withdrawal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(13):5880-5884.
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.13.5880>
124. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80(1):1-27.
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
 125. Siggins GR, Roberto M, Nie Z. The tipsy terminal: presynaptic effects of ethanol. *Pharmacol Ther*. 2005;107(1):80-98.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.01.006>
 126. Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(4):269-272.
<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06490.x>
 127. Simpson TL, Saxon AJ, Meredith CW, Malte CA, McBride B, Ferguson LC, Gross CA, Hart KL, Raskind M. A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(2):255-263.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00807.x>
 128. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem*. 1985;150(1):76-85.
[https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90442-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90442-7)
 129. Söderpalm B, Ericson M. Neurocircuitry involved in the development of alcohol addiction: the dopamine system and its access points. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:127-161.
https://doi.org/10.1007/7854_2011_170
 130. Steensland P, Fredriksson I, Holst S, Feltmann K, Franck J, Schilström B, Carlsson A. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 attenuates voluntary ethanol intake and ethanol-induced dopamine output in nucleus accumbens. *Biol Psychiatry*. 2012;72(10):823-831.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.018>
 131. Steinberg EE, Keiflin R, Boivin JR, Witten IB, Deisseroth K, Janak PH. A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature neuroscience*. 2013;16(7):966-973.
 132. Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol*. 2013;27(8):659-693.
<https://doi.org/10.1177/0269881113490326>
 133. Tang A, George MA, Randall JA, Gonzales RA. Ethanol increases extracellular dopamine concentration in the ventral striatum in C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(7):1083-1089.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000075825.14331.65>
 134. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Roth G, Ingram DK, Hitzemann R. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem*. 2001;78(5):1094-1103.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00492.x>
 135. Thiele TE, Marsh DJ, Ste Marie L, Bernstein IL, Palmiter RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature*. 1998;396(6709):366-369.
<https://doi.org/10.1038/24614>
 136. Trzaskowska E, Pucilowski O, Dyr W, Kostowski W, Hauptmann M. Suppression of ethanol tolerance and dependence in rats treated with DSP-4, a noradrenergic neurotoxin. *Drug Alcohol Depend*. 1986;18(4):349-353.
[https://doi.org/10.1016/0376-8716\(86\)90098-0](https://doi.org/10.1016/0376-8716(86)90098-0)
 137. Tsai HC, Zhang F, Adamantidis A, Stuber GD, Bonci A, de Lecea L, Deisseroth K. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*. 2009;324(5930):1080-1084.
<https://doi.org/10.1126/science.1168878>
 138. Tucker JA, Chandler SD, Witkiewitz K. Epidemiology of Recovery From Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res*. 2020;40(3):02.
<https://doi.org/10.35946/arc.v40.3.02>
 139. Tupala E, Hall H, Bergström K, Särkioja T, Räsänen P, Mantere T, Callaway J, Hiltunen J, Tiihonen J. Dopamine D(2)/D(3)-receptor and transporter densities in nucleus accumbens and amygdala of type 1 and 2 alcoholics. *Mol Psychiatry*. 2001;6(3):261-267.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000859>
 140. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):194-203.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062>
 141. Vankov A, Hervé-Minvielle A, Sara SJ. Response to novelty and its rapid habituation in locus coeruleus neurons of the freely exploring rat. *Eur J Neurosci*. 1995;7(6):1180-1187.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01108.x>
 142. Vazey EM, Moorman DE, Aston-Jones G. Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(40):E9439-e9448.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1803716115>
 143. Vena AA, Zandy SL, Cofresí RU, Gonzales RA. Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review. *Pharmacol Ther*. 2020;212:107573.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107573>
 144. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Porjesz B, Fowler JS, Telang F, Wong C, Ma Y, Logan J, Goldstein R, Alexoff D, Thanos PK. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):999-1008.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.9.999>
 145. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(9):1594-1598.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb05936.x>
 146. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F, Baler R. Addiction: decreased reward

- sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*. 2010;32(9):748-755.
<https://doi.org/10.1002/bies.201000042>
147. Walinder J, Balldin J, Bokstrom K, Karlsson I, Lundstrom B, Svensson TH. Clonidine suppression of the alcohol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 1981;8(4):345-348.
[https://doi.org/10.1016/0376-8716\(81\)90043-0](https://doi.org/10.1016/0376-8716(81)90043-0)
 148. Walker BM, Rasmussen DD, Raskind MA, Koob GF. α 1-noradrenergic receptor antagonism blocks dependence-induced increases in responding for ethanol. *Alcohol*. 2008;42(2):91-97.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.12.002>
 149. Weinshenker D, Rust NC, Miller NS, Palmiter RD. Ethanol-associated behaviors of mice lacking norepinephrine. *J Neurosci*. 2000;20(9):3157-3164. 10.1523/jneurosci.20-09-03157.2000
 150. Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyttiä P, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci*. 1996;16(10):3474-3485.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-10-03474.1996>
 151. Weiss F, Porrino LJ. Behavioral neurobiology of alcohol addiction: recent advances and challenges. *J Neurosci*. 2002;22(9):3332-3337.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-09-03332.2002>
 152. West CH, Boss-Williams KA, Ritchie JC, Weiss JM. Reprint of: Locus coeruleus neuronal activity determines proclivity to consume alcohol in a selectively-bred line of rats that readily consumes alcohol. *Alcohol*. 2016;50:91-105.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.01.001>
 153. West MW, Biggs TA, Tavares E, Lankford MF, Myers RD. Drinking patterns in genetic low-alcohol-drinking (LAD) rats after systemic cyanamide and cerebral injections of THP or 6-OHDA. *Alcohol*. 1998;15(3):239-247.
[https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(97\)00126-2](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(97)00126-2)
 154. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem*. 2002;82(4):721-735.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01005.x>
 155. Wightman RM, Zimmerman JB. Control of dopamine extracellular concentration in rat striatum by impulse flow and uptake. *Brain Res Brain Res Rev*. 1990;15(2):135-144.
[https://doi.org/10.1016/0165-0173\(90\)90015-g](https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90015-g)
 156. Wise RA. Maximization of ethanol intake in the rat. *Adv Exp Med Biol*. 1975;59:279-294.
https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0632-1_19
 157. Witten IB, Steinberg EE, Lee SY, Davidson TJ, Zalocusky KA, Brodsky M, Yizhar O, Cho SL, Gong S, Ramakrishnan C, Stuber GD, Tye KM, Janak PH, Deisseroth K. Recombinase-driver rat lines: tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement. *Neuron*. 2011;72(5):721-733.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.028>
 158. Woodward JJ. Ethanol and NMDA receptor signaling. *Crit Rev Neurobiol*. 2000;14(1):69-89.
<https://doi.org/10.1080/08913810008443548>
 159. Wu R, Liu J, Wang K, Huang Y, Zhang Y, Li JX. Effects of a trace amine-associated receptor 1 agonist RO 5263397 on ethanol-induced behavioral sensitization. *Behav Brain Res*. 2020;390:112641.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112641>
 160. Xie G, Kresimir K, Ye J-H. Salsolinol modulation of dopamine neurons. *Frontiers Behav Neurosci*. 2013; 7(52):1-7.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00052160>
 161. Ye L, Orynbayev M, Zhu X, Lim EY, Dereddi RR, Agarwal A, Bergles DE, Bhat MA, Paukert M. Ethanol abolishes vigilance-dependent astroglia network activation in mice by inhibiting norepinephrine release. *Nat Commun*. 2020;11(1):6157.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19475-5>
 162. Zimatkin SM, Deitrich RA. Ethanol metabolism in the brain. *Addict Biol*. 1997;2(4):387-400.
<https://doi.org/10.1080/13556219772444>

Сведения об авторах

Гриневиц Владимир Павлович — к.б.н./PhD, адъюнкт-профессор, ведущий специалист направления «Нейробиология» НЦ генетики и наук о жизни АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус». E-mail: grinevich.vp@talantiuspeh.ru

Немец Всеволод Владимирович – аспирант и младший научный сотрудник Института трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: v.v.nemets@spbu.ru

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний в институте фармакологии им. А.В.Вальдмана ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: krueator@gmail.com

Гайнетдинов Рауль Радикович — к.м.н., директор Института трансляционной биомедицины и научный руководитель Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель группы направления «Нейроби-

олигия» НЦ генетики и наук о жизни АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус».
E-mail: gainetdinov.raul@gmail.com

Будыгин Евгений Александрович — к.б.н., профессор, руководитель Направления «Нейробиология» НЦ генетики и наук о жизни АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус».
E-mail: budygin.ea@talantiuspeh.ru

Поступила 09.06.2022

Received 09.06.2022

Принята в печать 02.08.2022

Accepted 02.08.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022