

# Афобазол ослабляет индуцированную этанолом поведенческую сенсibilизацию у мышей DBA/2

Надорова А.В., Колик Л.Г.

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

**Резюме.** *Актуальность.* Неблагоприятные медицинские и социальные последствия злоупотребления алкоголем определяют актуальность поиска новых средств и методов эффективной профилактики и лечения алкоголизма. Значительным ограничением использования бензодиазепиновых анксиолитиков в терапии алкогольных расстройств является их способность потенцировать эффекты этанола. Ранее установлено, что оригинальный отечественный препарат афобазол, эффективный при лечении тревожных расстройств, в диапазоне анксиолитических доз не влияет на продолжительность алкогольного наркоза и вызываемую этанолом миорелаксацию. *Цель.* Изучение действия афобазола на гиперлокомоторную реакцию и проявление поведенческой сенсibilизации, индуцированные этанолом. *Методы.* В опытах *in vivo* с использованием актометра OPTO-VARIMEX 4 исследовано влияние афобазола в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг, в/б, на обусловленную этанолом в дозе 2,0 г/кг, в/б, стимуляцию поведения и сформированную поведенческую сенсibilизацию у инбредных мышей линии DBA/2, обладающих повышенной чувствительностью к активирующему действию этанола. *Результаты.* Афобазол в дозе 10,0 мг/кг, но не 1,0 мг/кг при однократном введении предупреждал этанол-индуцированную гиперлокомоторную реакцию, подобно налоксону 1,0 мг/кг, в/б, и препятствовал проявлению вызываемой этанолом поведенческой сенсibilизации. *Заключение.* Полученные данные позволяют предположить модулирующее влияние афобазола на формирование алкогольной мотивации при моделировании экспериментального алкоголизма.

**Ключевые слова:** этанол; афобазол; гиперлокомоторная активность; поведенческая сенсibilизация; мыши DBA/2

## Для цитирования:

Надорова А.В., Колик Л.Г. Афобазол ослабляет индуцированную этанолом поведенческую сенсibilизацию у мышей DBA/2 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – №3. – С.21–26. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10019.

## Afobazole inhibits ethanol-induced behavioral sensitization in DBA/2 mice

Nadorova A.V., Kolik L.G.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Resume.** *Background.* Adverse medical and social consequences of alcohol abuse determine the relevance of the search for new targets and methods of effective prevention and treatment of alcoholism. A significant limitation of the use of benzodiazepine anxiolytics in the treatment of alcohol disorders is their ability to potentiate the effects of ethanol. Earlier it was found that the original afobazol, effective in the treatment of anxiety disorders, in the range of anxiolytic doses does not affect the duration of alcoholic sleep and ethanol-induced muscle relaxation. *The aim* of the present work was to investigate the effects of afobazole on hyperlocomotion and expression of behavioral sensitization induced by ethanol. *Methods.* The effect of afobazole at the doses 1.0 and 10.0 mg/kg, i.p., on the ethanol-induced hyperlocomotion and behavioral sensitization was assessed in actometer OPTO-VARIMEX in male DBA/2 mice with increased sensitivity to the activating effect of ethanol. *Results.* Afobazole at a dose of 10.0 mg/kg, but not 1.0 mg/kg after acute administration prevented the development of ethanol-induced (2.0 g/kg, i.p.) hyperlocomotion, like naloxone 1.0 mg/kg, i.p., and antagonized ethanol-induced behavioral sensitization. *Conclusion.* Thus, the data obtained suggest that afobazole is capable of modeling the motivational effects of ethanol.

**Keywords:** ethanol; afobazole; hyperlocomotion; behavioral sensitization; DBA/2 mice

## For citations:

Nadorova AV, Kolik LG. Afobazole inhibits ethanol-induced behavioral sensitization in DBA/2 mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;3:21–26. (In Russ). DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10019.

## Введение

По данным ВОЗ, чрезмерное потребление алкоголя служит третьей причиной глобального бремени болезней и относится к ведущим факторам уменьшения продолжительности жизни и повышения смертности населения. Неблагоприятные медицинские и социальные последствия злоупотребления алкоголем опре-

деляют актуальность поиска новых средств и методов эффективной профилактики и лечения алкоголизма.

В соответствии с теорией побудительной сенсibilизации [1], аддиктивные состояния возникают вследствие вызываемой психоактивными веществами (ПАВ) гиперчувствительности в мезокортикальных системах головного мозга. При многократном действии этанола наблюдается развитие поведенче-

ской психомоторной сенсibilизации, которая играет важную роль в формировании алкогольной зависимости [2]. Повышенная чувствительность некоторых линий мышей к развитию этанол-индуцированной сенсibilизации сравнивается с аналогичным наблюдением в популяциях людей с высоким риском развития алкогольной зависимости [3]. Несмотря на то, что физиологические механизмы развития двигательной сенсibilизации остаются до конца неясными, предполагается, что она связана с определёнными нейропластическими изменениями, обусловленными многократным действием алкоголя.

Психомоторная активация отражает включение стимулирующих систем мозга, в том числе дофаминергической системы, и может быть использована как подтверждение гиперчувствительности соответствующих мотивационных цепей, которые и выполняют основную роль в формировании аддиктивного влечения к ПАВ. У мышей этанол в низких и умеренных дозах вызывает стимуляцию двигательной активности, что, по мнению ряда авторов, имитирует алкоголь-индуцированную эйфорию у людей [4, 5].

В комплексной медикаментозной терапии алкоголизма важное место занимают анксиолитики бензодиазепинового ряда, временно купирующие проявления психопатологической симптоматики, возникающей на фоне абстинентного синдрома. Однако значительным ограничением их использования в фармакотерапии алкогольных расстройств является их способность потенцировать эффекты этанола. С другой стороны, ранее установлено, что оригинальный отечественный препарат афобазол, эффективный при лечении тревожных расстройств [6], в диапазоне анксиолитических доз 1,0–5,0 мг/кг при однократном введении не влияет на продолжительность алкогольного наркоза и не влияет на миорелаксацию, индуцированную этанолом [7].

В данной работе изучено действие афобазола при однократном введении на вызванную этанолом гиперлокомоторную реакцию и проявление поведенческой сенсibilизации.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на инбредных мышцах-самцах линии DBA/2 ( $n = 158$ , масса тела 18–22 г) и беспородных белых крысах-самцах ( $n = 44$ , масса 200–250 г) (ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая»). Мышей содержали по 10–12 особей в клетке (370 x 200 x 150 мм) в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при регулируемом световом режиме 12 ч/12 ч (свет/темнота) и постоянной

температуре (21–23 °С) со свободным доступом к воде и брикетированному корму в течение 10 суток до начала тестирования. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. №51. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Афобазол (субстанция, синтезированная в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова») в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг, налоксон гидрохлорид (Sigma Aldrich) в дозе 1,0 мг/кг и этанол, 20 % р-р (ООО «Главспирт») в дозе 2,0 г/кг для мышей и в дозах 0,5; 0,75; 1,5 г/кг для крыс растворяли в воде для инъекций. Все вещества вводили внутривентриально (в/б) из расчёта: мышам – 0,1 мл/10 г; крысам объём 20 % раствора этанола вводили соответственно дозе и весу животного. Животным из контрольных групп вводили воду для инъекций в эквивалентных объёмах. Выбор доз афобазола для исследования основан на ранее полученных данных о способности афобазола ослаблять эффекты морфина в опытах *in vivo* [8].

### Тест «Стимуляция двигательной активности этанолом»

Двигательную активность мышей и крыс регистрировали в актометре OPTO-VARIMEX 4 (Columbus Instruments, USA), оснащённом 8 парами ИК-датчиков на высоте 1,27 см от пола, расположенных по периметру 40x40 см экспериментальной установки, при естественном освещении в течение 10 минут. Сразу после введения этанола (крысам – в дозах 0,5; 0,75; 1,5 г/кг и мышам – в дозе 2,0 г/кг в виде 20 % раствора, в/б) животных помещали в OPTO-VARIMEX 4 и автоматически фиксировали общее расстояние (в см), пройденное животными. Исследуемые препараты вводили за 30 мин до инъекции этанола. Для оценки влияния афобазола на формирование и проявление двигательной сенсibilизации, индуцированной этанолом, использовали описанные ранее схемы эксперимента [7, 9].

### Тест «Двигательная сенсibilизация, индуцированная этанолом»

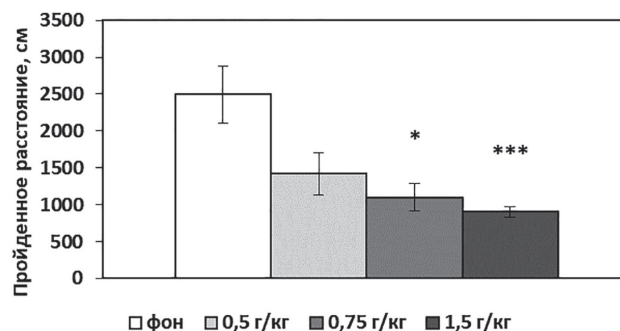
Для оценки влияния афобазола на проявление двигательной сенсibilизации, индуцированной этанолом, использовали описанную ранее 15-днев-

ную схему эксперимента [9]: 0-й день – определение базового уровня двигательной активности мышей; с 1-го по 9-й день – формирование поведенческой сенсibilизации (этанол в дозе 2,0 г/кг/день, в/б); с 10-го по 14-й день – отмена этанола; 15-й день – проявление сенсibilизации (регистрация двигательной активности после предъявления этанола в тест-дозе 2,0 г/кг, в/б). Регистрировали двигательную активность у животных на 0 (фон), 1, 9, 14 и 15-й дни в течение 10 мин. Афобазол в дозе 10,0 мг/кг вводили однократно на 15-й день эксперимента за 30 мин до тест-дозы этанола. Способность фармакологических агентов ослаблять проявление поведенческой сенсibilизации, вызываемой этанолом, может указывать на влияние изучаемых веществ на подкрепляющие свойства этанола.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением критерия Дункана, а также t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни. Данные графиков представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего.

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования было необходимо выбрать адекватную биологическую модель для оценки острых эффектов этанола на двигательную активность животных. Большинство исследований по изучению активности афобазола в отношении алкогольного поведения ранее проведены на беспородных и инбредных крысах [7], поэтому сначала для эксперимента были выбраны беспородные крысы. Животных после введения 20 % раствора этанола в дозах 0,5; 0,75 и 1,5 г/кг, в/б, сразу помещали в актометр на 10 мин для регистрации спонтанной двигательной активности. Показано, что в диапазоне низких (анксиолитических) доз этанол вызывал дозозависимое снижение двигательной активности у крыс (рис. 1). Статистически значимое уменьшение пройденного расстояния отмечалось начиная с дозы 0,75 г/кг, а максимальное угнетение локомоторной реакции наблюдалось под действием этанола в дозе 1,5 г/кг ( $p < 0,001$ ). Подобное седативное действие, а также выраженная атаксия и нарушение координации движений, возникающие под действием низких доз этанола у беспородных взрослых крыс, описаны в работе *Chuck TC, et al.* (2006). Авторы отмечают значительное угнетение локомоторной реакции при действии этанола уже начиная с дозы 0,25 г/кг [10]. С другой стороны, имеются единичные доказательства стимулирующих свойств этанола в дозе 2,0 г/кг, полученные на беспородных крысах в подростковом возрасте (постнатальный период 32 дня) [11]. Таким



**Рис. 1.** Оценка острого эффекта этанола на спонтанную двигательную активность беспородных крыс-самцов.  $M \pm SEM$

**Примечания:**  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  по отношению к фоновой группе, согласно непараметрическому критерию Манна-Уитни; число животных в каждой группе  $n = 11$ .

образом, полученные результаты указывают на неадекватность данной биологической модели поставленным целям исследования, поскольку использование крыс (постнатальный период 65–70 дней) из беспородной популяции не позволяет выявить фармакологический эффект этанола – стимуляцию двигательной активности.

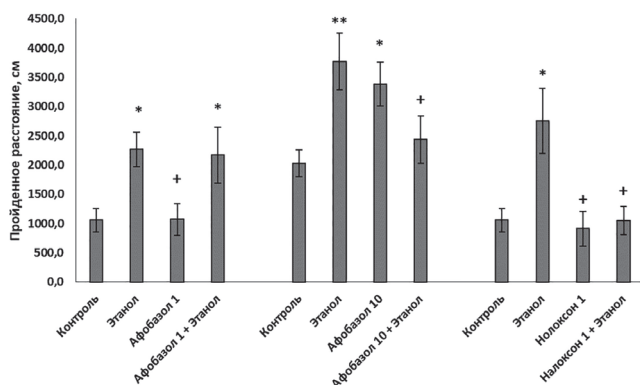
На втором этапе исследований, опираясь на данные литературы, в эксперимент были включены инбредные мыши-самцы линии DBA/2, отличающиеся повышенной чувствительностью к формированию поведенческой сенсibilизации при повторном действии этанола [9, 12]. При предварительном (фоновом) тестировании мышей линии DBA/2 в актометре показано, что базовый уровень двигательной активности животных из контрольных и опытных групп не отличается. Этанол при однократном введении в дозе 2,0 г/кг, в/б, вызывал у мышей DBA/2 статистически значимое увеличение двигательной активности в течение 10 минут наблюдения по сравнению с контрольной группой, получавшей воду для инъекций (рис. 2). Эти данные соответствуют ранее опубликованным результатам, свидетельствующим о роли генотипа в формировании локомоторной сенсibilизации к этанолу и подчеркивающим феноменологическую особенность именно мышей линии DBA/2, которые, в отличие от мышей линии C57Bl/6, как в подростковом, так и во взрослом состоянии демонстрируют наиболее выраженную реакцию на стимулирующее действие этанола [12].

### Оценка влияния афобазола на индуцированную этанолом двигательную активность

Опыты выполнены на intactных мышцах-самцах линии DBA/2 ( $n = 134$ ). Этанол в дозе 2,0 г/кг вызывал статистически значимое увеличение двигательной активности у мышей DBA/2 ( $p < 0,05$ ) по сравнению



с контрольной группой (рис. 2). Афобазол в анксиолитической дозе 1,0 мг/кг, в/б, при отсутствии влияния на спонтанную двигательную активность животных *per se*, не изменял этанол-индуцированную гиперлокомоторную реакцию при предварительном введении. При увеличении дозы препарата до 10,0 мг/кг, в/б, афобазол *per se* вызывал активацию поведения мышей DBA/2 ( $p < 0,05$ ), однако при предварительном введении препятствовал формированию этанол-индуцированной гиперлокомоторной реакции ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 2), что указывает на возможное взаимодействие афобазола в большой дозе с этанолом. Выбранный в качестве препарата сравнения налоксон в дозе 1,0 мг/кг, в/б, не обладая собственной психостимулирующей активностью, препятствовал формированию этанол-индуцированной гиперлокомоторной реакции ( $p < 0,05$ ), как и афобазол (рис. 2).

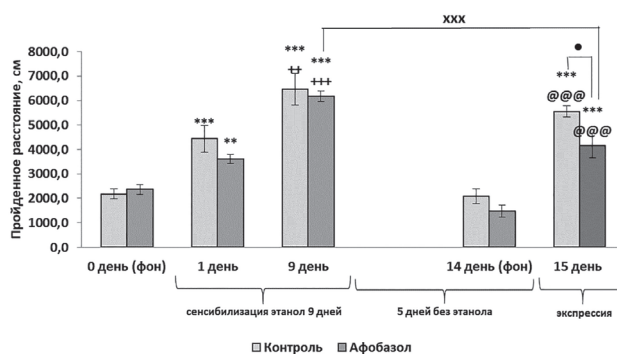


**Рис. 2.** Действие афобазола (1,0 и 10,0 мг/кг) и налоксона (1,0 мг/кг) на этанол-индуцированную гиперлокомоторную двигательную активность у мышей линии DBA/2 ( $M \pm SEM$ )

**Примечания:** значения ANOVA для всех трёх экспериментов  $p < 0,05$ . \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – статистически значимо по отношению к соответствующей группе «Контроль»; + –  $p < 0,05$  статистически значимо по отношению к соответствующей группе «Этанол» согласно критерию Дункана. Количество животных в каждой группе  $n = 8 - 15$ .

### Оценка влияния афобазола на проявление поведенческой сенсibilизации, вызываемой этанолом

Опыты выполнены на мышьях-самцах линии DBA/2 ( $n = 24$ ) со сформированной двигательной сенсibilизацией. У мышьях, получавших этанол с 1-го по 9-й дни, на 9-й день эксперимента при предъявлении тест-дозы этанола 2,0 г/кг, в/б, наблюдалась выраженная гиперлокомоторная реакция в обеих группах, которая превосходила двигательную активность в 1-й день эксперимента ( $p < 0,01$ ). На 15-й день эксперимента после 5-дневного перерыва при предъявлении тест-дозы этанола 2,0 г/кг, в/б, в груп-



**Рис. 3.** Действие афобазола (10,0 мг/кг) при однократном введении (15-й день эксперимента) на проявление этанол-индуцированной сенсibilизации у мышей линии DBA/2 ( $M \pm SEM$ )

**Примечания:** \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистически значимо по отношению к соответствующей точке «0-й день (фон)»; ++ –  $p < 0,01$ , +++ –  $p < 0,001$  – статистически значимо по отношению к соответствующей точке «1-й день»; @@@ –  $p < 0,001$  – статистически значимо по отношению к соответствующей точке «14-й день (фон)» согласно критерию Дункана. Значения ANOVA для экспериментов  $p < 0,001$ ; xxx –  $p < 0,001$  – статистически значимо между соответствующими точками «9-й день» и «15-й день» согласно критерию Дункана. Значения ANOVA –  $p < 0,001$ . ● –  $p < 0,05$  – статистически значимо между группами «Контроль» и «Афобазол» согласно t-критерию Стьюдента. По оси абсцисс – дни эксперимента. Количество животных в каждой группе  $n = 12$ .

пе «контроль» также наблюдалась выраженная гиперлокомоторная реакция ( $p < 0,001$ ), что доказывает развитие гиперчувствительности к этанолу. Афобазол в эффективной дозе 10,0 мг/кг, в/б, препятствующей формированию этанол-индуцированной гиперлокомоторной реакции, при однократном введении статистически значимо ( $p < 0,05$ ) блокировал проявление двигательной сенсibilизации, вызываемой этанолом на 15-й день (рис. 3).

Ранее нами была показана способность неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона в дозе 1,0 мг/кг, в/б, блокировать индуцированную этанолом гиперлокомоторную реакцию у мышьях DBA/2 [9], что согласуется с полученными в настоящей работе данными.

Афобазол, одной из рецепторных мишеней которого являются  $\sigma_1$ -рецепторы [13–15], в анксиолитической дозе не оказывал влияния на этанол-индуцированную гиперлокомоторную реакцию у мышьях DBA/2, подобно другим агонистам  $\sigma_1$ -рецепторов [16]. При увеличении дозы афобазола в 10 раз наблюдалось статистически значимое ослабление вызванной этанолом стимуляции двигательной активности мышьях DBA/2, что может быть обусловлено вовлечением иных механизмов действия афобазола, в частности MT1 и MT3 рецепторов [14].

В настоящем исследовании впервые установлена способность афобазола купировать проявление (экспрессию) сформированной поведенческой сенсibilизации к этанолу. Информации о роли  $\sigma 1$ -рецепторов в развитии этанол-индуцированной поведенческой сенсibilизации (ЭИПС) нет, однако известно, что вызываемое при повторных введениях кокаина прогрессивное увеличение экспрессии гена  $\sigma 1$ -рецепторов, совпадающее с устойчивым увеличением двигательной активности у мышей, наблюдается в отделах мозга, ответственных за формирование аддиктивных состояний. Кроме того, блокада  $\sigma 1$ -рецепторов приводит к ослаблению описанных выше молекулярных адаптаций и кокаин-индуцированной поведенческой сенсibilизации [17], поэтому гипотеза о возможности афобазола купировать ЭИПС за счёт взаимодействия с  $\sigma 1$ -рецепторами представляется маловероятной.

Имеются объективные доказательства того, что мелатонин модифицирует физиологический и поведенческий ответ на действие психостимуляторов, при этом установлена роль MT1 и MT2-рецепторов мелатонина в формировании метамфетамин-индуцированной поведенческой сенсibilизации. Показано, что даже после однократного введения метамфетамина через 8 дней при предъявлении тест-дозы метамфетамина наблюдалось статистически значимое увеличение двигательной активности у мышей с высокой экспрессией мелатонина C3H/HeN и низкой экспрессией мелатонина C57BL/6, но не у мышей-нокауты по MT1-рецептору [18], что позволяет рассматривать MT1-рецепторы как новую перспективную мишень для фармакологической коррекции состояний лекарственной зависимости.

С другой стороны, на мышях-нокаутах установлена

роль  $\alpha 1$ -субъединицы ГАМКА-рецептора в стимуляции поведения при остром введении этанола [19], а в ряде публикаций двигательная сенсibilизация в ответ на многократные введения этанола у мышей DBA/2 ассоциируется с изменениями экспрессии генов субъединиц ГАМКА-рецептора и чувствительности к ГАМК-ергическим препаратам [20]. Учитывая модулирующее действие афобазола на ГАМК-ергическую систему [21], нельзя исключить, что его ослабление проявления поведенческой сенсibilизации, вызываемой этанолом, в определённой степени связаны с регуляторным влиянием на ГАМК-систему.

Учитывая полученные результаты о взаимодействии афобазола с этанолом на модели поведенческой сенсibilизации, представляется целесообразным продолжить исследования афобазола на других моделях лекарственной зависимости. Таким образом, в ходе выполненных исследований была установлена способность афобазола в дозе 10,0 мг/кг при однократном системном введении предупреждать этанол-индуцированную стимулирующую реакцию и препятствовать проявлению вызываемой этанолом поведенческой сенсibilизации.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Участие авторов.** Надорова А.В. – выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Колик Л.Г. – постановка задачи, написание текста, редактирование, финальное утверждение.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Надорова Анна Владимировна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: av-nadorova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0463-2190

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

**Колик Лариса Геннадьевна**

ORCID ID: 0000-0002-9847-8058

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

**Nadorova Anna**

*Corresponding author*

e-mail: av-nadorova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0463-2190

Research Officer, Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

**Kolik Larisa**

ORCID ID: 0000-0002-9847-8058

Grand PhD in Biological Sciences, Professor of RAS, head Laboratory of Pharmacological Regulation of Alcohol and Drug Addiction FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

## Литература / References

- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1993 Sep-Dec;18(3):247–91.
- Kim AK, Souza-Formigoni ML. Alpha1-adrenergic drugs affect the development and expression of ethanol-induced behavioral sensitization. *Behav Brain Res.* 2013 Nov 1;256:646–54. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.09.015
- Newlin DB, Thomson JB. Chronic tolerance and sensitization to alcohol in sons of alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1991 Jun;15(3):399–405.
- Wise RA, Bozarth MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev.* 1987 Oct;94(4):469–92.
- Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992 May;13(5):177–84.
- Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2005. – Т.105. – №4. – С.35–40. [Neznamov GG, Siuniakov SA, Chumakov DV, Mametova LE. Novyj selektivnyj anksiolitik afobazol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2005;105(4):35–40. (In Russ).]
- Виглинская И.В., Середенин С.Б., Колик Л.Г. Исследование потребления этанола и антиалкогольных эффектов афобазола у MR и MNRA крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2000. – Т.63. – №3. – С.52–54. [Viglinskaja IV, Seredenin SB, Kolik LG. Issledovanie potrebleniya etanola i antialkogol'nykh ehffektov afobazola u MR i MNRA krysi. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2000;63(3):52–54. (In Russ).]
- Колик Л.Г., Жуков В.Н., Середенин С.Б. Влияние афобазола на антиноцицептивные свойства морфина // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т.72. – №1. – С.22–23. [Kolik LG, Zhukov VN, Seredenin SB. Vliyanie afobazola na antinotsitseptivnye svoystva morfina. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009;72(1):22–23. (In Russ).]
- Колик Л.Г., Надорова А.В., Середенин С.Б. Селанк ослабляет индуцированную этанолом гиперлокомоторную реакцию и проявление поведенческой сенсibilизации у мышей линии DBA/2 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2016. – Т.161. – №7. – С.67–71. [Kolik LG, Nadorova AV, Seredenin SB. Selank inhibits ethanol-induced hyperlocomotion and manifestation of behavioral sensitization in DBA/2 mice. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(1): 67–71. (In Russ).]. DOI: 10.1007/s10517-016-3544-6
- Chuck TL, McLaughlin PJ, Arizzi-LaFrance MN, et al. Comparison between multiple behavioral effects of peripheral ethanol administration in rats: sedation, ataxia, and bradykinesia. *Life Sci.* 2006 Jun 6;79(2):154–61. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.12.045
- Pautassi RM, Nizhnikov ME, Acevedo MB, Spear NE. Naloxone blocks ethanol-mediated appetitive conditioning and locomotor activation in adolescent rats. *Behav Brain Res.* 2011 Jan 1;216(1):262–9. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.08.005
- Melyn LC, Boehm SL 2nd. Role of genotype in the development of locomotor sensitization to alcohol in adult and adolescent mice: comparison of the DBA/2J and C57BL/6J inbred mouse strains. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Jul;35(7):1351–60. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01471.x
- Середенин С.Б., Антипова Т.А., Воронин М.В., и др. Взаимодействие афобазола с  $\sigma 1$ -рецепторами // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2009. – Т.148. – №7. – С.53–55. [Seredenin SB, Antipova TA, Voronin MV, et al. Interaction of afobazole with sigma1-receptors. *Bull Exp Biol Med.* 2009;148(7):53–55. (In Russ).]
- Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009. – Т.72. – №1. – С.3–11. [Seredenin SB, Voronin MV. Neiroretseptornye mekhanizmy dejstviya afobazola. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009;72(1):3–11. (In Russ).]
- Абрамова Е.В., Воронин М.В., Середенин С.Б. Радиолигандный анализ  $\sigma 1$  рецепторов в P2 и P3 фракциях головного мозга мышей в условиях эмоционального стресса и при введении афобазола // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2017. – Т.80. – №2. – С.3–7. [Abramova EV, Voronin MV, Seredenin SB. Radioligandnyj analiz  $\sigma 1$  retseptorov v P2 i P3 fraktsiyakh golovnogo mozga myshej v usloviyakh ehmotSIONal'nogo stressa i pri vvedenii afobazola. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2017;80(2):3–7. (In Russ).]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-2-3-7>
- Maurice T, Casalino M, Lacroix M, Romieu P. Involvement of the sigma 1 receptor in the motivational effects of ethanol in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 Mar;74(4):869–76.
- Liu Y, Matsumoto RR. Alterations in fos-related antigen 2 and sigma1 receptor gene and protein expression are associated with the development of cocaine-induced behavioral sensitization: time course and regional distribution studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Oct;327(1):187–95. DOI: 10.1124/jpet.108.141051
- Hutchinson AJ, Ma J, Liu J, Hudson RL, Dubocovich ML. Role of MT1 melatonin receptors in methamphetamine-induced locomotor sensitization in C57BL/6 mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Jan;231(1):257–67. DOI: 10.1007/s00213-013-3228-0
- June HL Sr, Foster KL, Eiler WJ 2nd, et al. Dopamine and benzodiazepine-dependent mechanisms regulate the EtOH-enhanced locomotor stimulation in the GABAA alpha1 subunit null mutant mice. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Jan;32(1):137–52. DOI: 10.1038/sj.npp.1301097
- Linsenbardt DN, Boehm SL 2nd. Ethanol-induced locomotor sensitization in DBA/2J mice is associated with alterations in GABA(A) subunit gene expression and behavioral sensitivity to GABA(A) acting drugs. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010 May;95(3):359–66. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.02.014
- Калинина Т.С., Шимширт А.А., Волкова А.В., и др. Влияние анксиолитиков на тревожные реакции, обусловленные блокадой ГАМК-рецепторов, у крыс Вистар и мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6 // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2016. – Т.79. – №10. – С.3–7. [Kalinina TS, Shimshirt AA, Volkova AV, et al. Anxiolytic effects of diazepam and afobazole on the anxiety response evoked by gaba a receptor blockade in wistar rats and inbred mice of balb/c and c57bl/6 strains. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2016;79(10):3–7. (In Russ).]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-10-3-7>