

УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202185-191>

Научная статья



## Моделирование синдрома отмены у зебраданио

К.Н. Забегалов<sup>1-5</sup>, Д.С. Галстян<sup>1, 2, 4</sup>, Т.О. Колесникова<sup>3</sup>, Ю.М. Косицын<sup>1</sup>, М.А. Губайдуллина<sup>3</sup>,  
Г.О. Маслов<sup>3, 5</sup>, К.А. Демин<sup>1, 3, 4</sup>, С.Л. Хацко<sup>5</sup>, А.В. Калуев<sup>1-8</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия;

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия;

<sup>6</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;

<sup>7</sup> Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия;

<sup>8</sup> Московский физико-технический институт, Москва, Россия

Центральным патологическим звеном аддиктивных состояний принято считать синдром отмены приема препарата. Обычно тяжелые проявления синдрома отмены связаны со снижением чувствительности рецепторов постсинаптической мембраны к нейромедиаторам (десенсibilизация), снижением плотности рецепторов и нарушением транспорта нейромедиаторов и ребаунд-эффектом (rebound effect), который представляет комплекс симптомов, обратных действию принимаемого препарата и др. Зебраданио служит эффективным инструментом в исследованиях классического синдрома отмены и частных случаев отмены лекарств определенного класса.

**Ключевые слова:** зебраданио; синдром отмены; аддикция; морфин; этанол.

### Как цитировать:

Забегалов К.Н., Галстян Д.С., Колесникова Т.О., Косицын Ю.М., Губайдуллина М.А., Маслов Г.О., Демин К.А., Хацко С.Л., Калуев А.В. Моделирование синдрома отмены у зебраданио // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 185–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202185-191>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202185-191>

Research Article

## Modeling the drug withdrawal syndrome in zebrafish (*Danio rerio*)

Konstantin N. Zabegalov<sup>1-5</sup>, David S. Galstyan<sup>1, 2, 4</sup>, Tatyana O. Kolesnikova<sup>3</sup>,  
Yurii M. Kositsyn<sup>1</sup>, Mariya A. Gubaidullina<sup>3</sup>, Gleb O. Maslov<sup>3, 5</sup>, Konstantin A. Demin<sup>1, 3, 4</sup>,  
Sergey L. Khatsko<sup>5</sup>, Allan V. Kalueff<sup>1-8</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia;

<sup>4</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>6</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

<sup>7</sup> Research Institute of Neuroscience and Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>8</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

The central pathological link in addictive states is the drug withdrawal syndrome. Usually, severe manifestations of the withdrawal syndrome are associated with reduced sensitivity of postsynaptic receptors (desensitization), lower density of receptors and impaired transport of neurotransmitters, and the rebound effect. Zebrafish is an effective tool in the study of classic withdrawal symptoms and special cases of withdrawal of other selected psychoactive drugs.

**Keywords:** zebrafish; withdrawal syndrome; addiction; morphine; ethanol.

### To cite this article:

Zabegalov KN, Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YuM, Gubaidullina MA, Maslov GO, Demin KA, Khatsko SL, Kalueff AV. Modeling the drug withdrawal syndrome in zebrafish (*Danio rerio*). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):185–191. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202185-191>

Received: 19.04.2022

Accepted: 24.05.2022

Published: 30.06.2022

Центральным патологическим звеном аддиктивных состояний принято считать синдром отмены (withdrawal) приема препарата [1]. Отмена — одна из самых насущных социальных проблем во всем мире, а соответственно один из наиболее изученных феноменов с точки зрения физиологии и медицины, обусловленный такими симптомами, как тремор, раздражительность, тревога, нервозность, нарушение походки и равновесия, возможное развитие делирия, галлюцинаций и судорог [2, 3]. Самые частые, по статистике, расстройства связаны с зависимостью от употребления алкоголь- [2] и никотинсодержащих веществ [1]. Другими веществами, отмена которых вызывает набор характерных симптомов, могут быть опиаты, успокоительные средства, снотворные, противотревожные препараты (анксиолитики), стимуляторы, каннабиноиды и алкалоиды (кофеин, кокаин) [4].

Поскольку симптомы отмены являются неотъемлемой частью общего патогенеза аддиктивных расстройств, то им отведено собственное место в морфофункциональном субстрате, лежащем в основе аддикций. Учитывая высокую вовлеченность системы подкрепления, стресса и негативного аффекта в развитие синдрома отмены, нейробиологический компонент включает центральную миндалину, ядро ложа конечной полоски, раковину прилежащего ядра, ветральную область покрышки (мезолимбический компонент), гиппокамп, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, структуры ствола мозга (голубое пятно), функционирующие между собой, главным образом, посредством норадреналина, дофамина, кортикотропин-релизинг фактора, динорфина и вспомогательных мессенджеров, таких как субстанция P, вазопрессин, нейропептид Y, эндоканнабиноиды и ноцицептин [5]. Выделяют несколько классических типов синдрома отмены, в том числе таких соединений, как алкоголь [6], опиодные наркотики (героин) [7], никотин (табак и продукты его переработки) [8], кофеин [9], каннабиноиды [10].

Обычно тяжесть синдрома отмены связана с такими синаптическими явлениями, как снижение чувствительности рецепторов постсинаптической мембраны к нейромедиаторам (десенсibilизация), снижение плотности рецепторов и нарушение транспорта нейромедиаторов в пресинаптические везикулы с дальнейшими отклонениями экзоцитоза везикул, приводящие к общей синаптической депрессии и снижению синаптической пластичности [4, 11, 12]. Важным итогом не только синаптических изменений, но и других функциональных изменений в центральной нервной системе, связанных с синдромом отмены, становится так называемый ребаунд-эффект (rebound effect) — комплекс симптомов, обратную реакцию принимаемого препарата [13].

Симптомы отмены могут проявляться не обязательно в результате резкой отмены приема препарата после однократного (single withdrawal) или хронического употребления. Существует также феномен киндлинга (kindling), представленный серией кратковременных предъязвлений

подпорогового (не вызывающего изменений) химического стимула (или его отмены), в результате которой развиваются долговременные изменения, как на нейробиологическом, так и на поведенческом уровнях [14, 15]. В клинической практике киндлинг может быть вызван регулярными пропусками приема лекарственного препарата (повторяющейся отменой, repeated withdrawal) или же хроническим приемом лекарства с аддиктивным потенциалом в малых подпороговых дозах. К примеру, при повторной отмене алкоголя происходят стойкие изменения, такие как снижение ГАМК-сигналинга через ГАМКА-рецепторы, повышение функции NMDA-рецептора, увеличение сигналинга через потенциал-зависимые кальциевые каналы, стимулирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, снижение дофаминовой функции и изменение субъективного восприятия эффектов алкоголя [14].

В моделях опиатного синдрома отмены на грызунах хорошо прослеживаются клинические симптомы: усиление отчаяния, снижение социального поведения, повышение груминга, ангедония, повышенное предпочтение к исследуемому веществу, чем к пищевому стимулу, снижение пространственной памяти [16]. Особое место в патогенезе синдрома отмены занимают такие симптомы, как поведение поиска препарата (drug-seeking behavior) [17–20] и тревожности, являющейся универсальным маркером для любого классического синдрома отмены [21, 22]. Поведение поиска препарата было наглядно продемонстрировано в моделях подкрепления и оперантного научения на основе опиоидов, кокаина, никотина, алкоголя и других веществ на грызунах [17–20]. Среди множества тестов, с помощью которых можно оценить поведенческие маркеры тревожности в моделях синдрома отмены на грызунах, особым образом выделяются тест открытого поля, черно-белая камера, приподнятый крестообразный лабиринт, закапывание шариков, конфликтный тест Фогеля, обусловленное неприятие/предпочтение места, обусловленное неприятие/предпочтение вкусового стимула, вынужденное плавание и ряд социальных тестов [23].

Учитывая весьма высокую филогенетическую разницу между грызунами и человеком (а также остальными приматами), экспериментальные модели синдрома отмены на мышах, крысах и прочих представителях отряда доказывают некоторую степень биологической консервативности патогенеза данного состояния центральной нервной системы. Немало экспериментов в этой области также было проведено и проводится по сей день на представителях еще более древнего таксона, костистых рыбах, особенно зебраданию [24].

Моделирование синдрома отмены на зебраданию достаточно простая задача, поскольку способ введения препарата зачастую представляет собой простое растворение его в воде для дальнейшего системного проникновения в организм рыбы через жабры [25]. Таким образом, на зебраданию предпринимаются попытки смоделировать синдром отмены этанола, морфина, кофеина и диазепала

**Таблица.** Потенциал препаратов к формированию синдрома отмены у зебраданио

Вещество	Наличие синдрома отмены	Ссылка
Этанол	+	[26]
Морфин	+	[26]
Митрагинин	Купирует синдром отмены, ингибирует экспрессию ключевых генов, вызванной отменой	[27]
Кофеин	-	[26]
Кокаин	+	[28]
Никотин	+	[29]
Диазепам	+	[26]

(см. таблицу) на основе поведенческих маркеров, оцениваемых в классической парадигме, тесте незнакомого аквариума, и анализа содержания кортизола во всем организме зебраданио. В этой связи единичная отмена диазепама вызывает умеренный анксиогенез и небольшое повышение общего уровня кортизола у экспериментальных животных, отмена этанола и морфина стимулирует лишь значительное увеличение уровня кортизола без видимых поведенческих изменений, тогда как кофеин не показывает потенциала к возникновению синдрома отмены на зебраданио, в отличие от человека и грызунов. Однако повторяющаяся отмена (киндлинг) двух классических аддитивных препаратов (морфина и этанола) вызывает значительные поведенческие изменения в тесте незнакомого аквариума [26].

Тревожное поведение также наблюдается в экспериментах с никотином и кокаином на зебраданио [28, 29]. Важно отметить, что модели синдрома отмены на зебраданио в совокупности с легко осуществляемыми поведенческими тестами служат отличной платформой для разработки лекарственных препаратов, купирующих синдром отмены. Так, в экспериментах по морфиновой отмене на зебраданио высокий терапевтический потенциал показывает индолный алкалоид, митрагинин, также относящийся к наркотическим средствам. Однако, помимо снижения тревожных маркеров, таких как число эрратических (хаотичных) движений, слабая исследовательская активность, также нормализуется общий уровень кортизола и снижается экспрессия кортикотропин-релизинг-фактора и продинорфина [27].

Кроме классического синдрома отмены существует отдельный комплекс симптомов, связанный с отменой антидепрессантов, особенно из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [30]. Характерными проявлениями синдрома отмены антидепрессантов (СОА) считаются гриппоподобные симптомы, нарушение цикла сна – бодрствования, тошнота, вестибулярные нарушения, расстройство восприятия и общее с классическим синдромом отмены перевозбуждение, связанное с повышенной тревогой [31]. Общим между двумя разновидностями отмены также является вышеупомянутый ребаунд-эффект, однако существенным отличием СОА от классического аналога следует считать

характерное отсутствие поведения поиска препарата, поскольку отмена лечения антидепрессантами (особенно СИОЗС), как правило, не затрагивает дофаминовую систему вознаграждения [30, 31]. И хотя на данный момент очень мало накоплено экспериментальных данных по СОА на зебраданио, широко используемые антидепрессанты вызывают на рыбах схожие с человеком эффекты [32]. Поэтому зебраданио определенно перспективен для моделирования СОА организм.

В целом, зебраданио — это эффективный инструмент в исследованиях классического синдрома отмены и частных случаев отмены лекарств определенного класса (например, СОА). Тем не менее, сравнивая с нейробиологическим субстратом синдрома отмены у млекопитающих, у рыб отсутствует ряд важных структур, таких как неокортекс, миндаля, гиппокамп, прилежащее ядро, стриатум, бледный шар и т. д. Однако гомологичные нейрохимические и эндокринные маркеры, а также схожие синаптические явления и базовая нейроанатомия (мезолимбическая система [33]) аддитивных расстройств во многом перекрывают ряд недостатков зебраданио.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: К.Н. Забегалов, Д.С. Галстян, Т.О. Колесникова, Ю.М. Косицын, М.А. Губайдуллина, Г.О. Маслов, С.Л. Хацко — анализ данных и написание статьи; К.А. Демин, А.В. Калуев — разработка общей концепции и рецензирование статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (госзадание, проект № 73026081).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each author: K.N. Zabegalov, D.S. Galstyan, T.O. Kolesnikova, Yu.M. Kositsyn, M.A. Gubaidullina, G.O. Maslov, S.L. Khatsko — manuscript drafting, pilot data analyses and writing; K.A. Demin, A.V. Kalueff — general concept discussion and paper reconceptualization.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Piper M.E. Withdrawal: Expanding a key addiction construct // *Nicotine Tob Res.* 2015. Vol. 17, No. 12. P. 1405–1415. DOI: 10.1093/ntr/ntv048
2. Jesse S., Bråthen G., Ferrara M., et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management // *Acta Neurologica Scandinavica.* 2017. Vol. 135, No. 1. P. 4–16. DOI: 10.1111/ane.12671
3. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond // *J Clin Diagn Res.* 2015. Vol. 9, No. 9. P. VE01–VE7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538
4. Lerner A., Klein M. Dependence, withdrawal and rebound of CNS drugs: an update and regulatory considerations for new drugs development // *Brain Commun.* 2019. Vol. 1, No. 1. ID fcz025. DOI: 10.1093/braincomms/fcz025
5. Koob G.F., Volkow N.D. Neurocircuitry of addiction // *Neuropsychopharmacology.* 2010. Vol. 35. P. 217–238. DOI: 10.1038/npp.2009.110
6. Littleton J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal // *Alcohol Health Res World.* 1998. Vol. 22, No. 1. P. 13–24.
7. Pergolizzi J.V. Jr., Raffa R.B., Rosenblatt M.H. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management // *J Clin Pharm Ther.* 2020. Vol. 45, No. 5. P. 892–903. DOI: 10.1111/jcpt.13114
8. Wills L., Kenny P.J. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure // *J Neurochem.* 2021. Vol. 157, No. 5. P. 1652–1673. DOI: 10.1111/jnc.15356
9. Meredith S.E., Juliano L.M., Hughes J.R., Griffiths R.R. Caffeine use disorder: a comprehensive review and research agenda // *J Caffeine Res.* 2013. Vol. 3, No. 3. P. 114–130. DOI: 10.1089/jcr.2013.0016
10. Bonnet U., Preuss U.W. The cannabis withdrawal syndrome: current insights // *Subst Abuse Rehabil.* 2017. Vol. 8. P. 9–37. DOI: 10.2147/SAR.S109576
11. Russo S.J., Dietz D.M., Dumitriu D., et al. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens // *Trends Neurosci.* 2010. Vol. 33, No. 6. P. 267–276. DOI: 10.1016/j.tins.2010.02.002
12. Sulzer D. How Addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission // *Neuron.* 2011. Vol. 69, No. 4. P. 628–649. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.02.010
13. Teixeira M.Z. Rebound effect of modern drugs: serious adverse event unknown by health professionals // *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2013. Vol. 59, No. 6. P. 629–638. DOI: 10.1016/j.ramb.2013.05.003
14. Becker H.C. Kindling in alcohol withdrawal // *Alcohol Health Res World.* 1998. Vol. 22, No. 1. P. 25–33.
15. Schubert M., Siegmund H., Pape H.-C., Albrecht D. Kindling-induced changes in plasticity of the rat amygdala and hippocampus // *Learning and Memory.* 2005. Vol. 12, No. 5. P. 520–526. DOI: 10.1101/lm.4205
16. Welsch L., Bailly J., Darcq E., Kieffer B.L. The negative affect of protracted opioid abstinence: progress and perspectives from rodent models // *Biol Psychiatry.* 2020. Vol. 87, No. 1. P. 54–63. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.027
17. Buccafusco J.J., Shuster L. Frontiers in neuroscience contextually induced drug seeking during protracted abstinence in rats. In: Buccafusco J.J., editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* Boca Raton (FL): Taylor and Francis Group, LLC, 2009. DOI: 10.1201/NOE1420052343.ch10
18. Kuhn B.N., Kalivas P.W., Bobadilla A.-C. Understanding addiction using animal models // *Front Behav Neurosci.* 2019. Vol. 13. ID 262. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00262
19. Markou A., Li J., Tse K., Li X. Cue-induced nicotine-seeking behavior after withdrawal with or without extinction in rats // *Addict Biol.* 2018. Vol. 23, No. 1. P. 111–119. DOI: 10.1111/adb.12480
20. Shaham Y., Rajabi H., Stewart J. Relapse to heroin-seeking in rats under opioid maintenance: the effects of stress, heroin priming, and withdrawal // *J Neurosci.* 1996. Vol. 16, No. 5. P. 1957–1963. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01957.1996
21. Perez E.E., De Biasi M. Assessment of affective and somatic signs of ethanol withdrawal in C57BL/6J mice using a short-term ethanol treatment // *Alcohol.* 2015. Vol. 49, No. 3. P. 237–243. DOI: 10.1016/j.alcohol.2015.02.003
22. Valverde O., Mantamadiotis T., Torrecilla M., et al. Modulation of anxiety-like behavior and morphine dependence in CREB-deficient mice // *Neuropsychopharmacology.* 2004. Vol. 29, No. 6. P. 1122–1133. DOI: 10.1038/sj.npp.1300416
23. Sartori S.B., Landgraf R., Singewald N. The clinical implications of mouse models of enhanced anxiety // *Future Neurol.* 2011. Vol. 6, No. 4. P. 531–571. DOI: 10.2217/fnl.11.34
24. Stewart A.M., Braubach O., Spitsbergen J., et al. Zebrafish models for translational neuroscience research: from tank to bedside // *Trends Neurosci.* 2014. Vol. 37, No. 5. P. 264–278. DOI: 10.1016/j.tins.2014.02.011
25. Cassar S., Adatto I., Freeman J.L., et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology // *Chem Res Toxicol.* 2020. Vol. 33, No. 1. P. 95–118. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00335
26. Cachat J., Canavello P., Elegante M., et al. Modeling withdrawal syndrome in zebrafish // *Behav Brain Res.* 2010. Vol. 208, No. 2. P. 371–376. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.004
27. Khor B.-S., Amar Jamil M.F., Adenan M.I., Shu-Chien A.C. Mitragynine attenuates withdrawal syndrome in morphine-withdrawn zebrafish // *PLoS one.* 2011. Vol. 6, No. 12. ID e28340-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0028340
28. López-Patiño M.A., Yu L., Cabral H., Zhdanova I.V. Anxiogenic effects of cocaine withdrawal in zebrafish // *Physiol Behav.* 2008. Vol. 93, No. 1–2. P. 160–171. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.08.013
29. Ponzoni L., Melzi G., Marabini L., et al. Conservation of mechanisms regulating emotional-like responses on spontaneous nicotine withdrawal in zebrafish and mammals // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021. Vol. 111. ID 110334. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110334

- 30.** Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved // *Front Pharmacol.* 2013. Vol. 4. ID 45. DOI: 10.3389/fphar.2013.00045
- 31.** Bhat V., Kennedy S.H. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome // *J Psychiatry Neurosci.* 2017. Vol. 42, No. 4. P. E7–E8. DOI: 10.1503/jpn.170022

## REFERENCES

- 1.** Piper ME. Withdrawal: expanding a key addiction construct. *Nicotine Tob Res.* 2015;17(12):1405–1415. DOI: 10.1093/ntr/ntv048
- 2.** Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2017;135(1):4–16. DOI: 10.1111/ane.12671
- 3.** Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):VE01–VE7. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538
- 4.** Lerner A, Klein M. Dependence, withdrawal and rebound of CNS drugs: an update and regulatory considerations for new drugs development. *Brain Commun.* 2019;1(1):fcz025. DOI: 10.1093/braincomms/fcz025
- 5.** Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:217–238. DOI: 10.1038/npp.2009.110
- 6.** Littleton J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(1):13–24.
- 7.** Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5):892–903. DOI: 10.1111/jcpt.13114
- 8.** Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem.* 2021;157(5):1652–1673. DOI: 10.1111/jnc.15356
- 9.** Meredith SE, Juliano LM, Hughes JR, Griffiths RR. Caffeine use disorder: a comprehensive review and research agenda. *J Caffeine Res.* 2013;3(3):114–130. DOI: 10.1089/jcr.2013.0016
- 10.** Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil.* 2017;8:9–37. DOI: 10.2147/SAR.S109576
- 11.** Russo SJ, Dietz DM, Dumitriu D, et al. The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends Neurosci.* 2010;33(6):267–276. DOI: 10.1016/j.tins.2010.02.002
- 12.** Sulzer D. How Addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron.* 2011;69(4):628–649. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.02.010
- 13.** Teixeira MZ. Rebound effect of modern drugs: serious adverse event unknown by health professionals. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2013;59(6):629–638. DOI: 10.1016/j.ramb.2013.05.003
- 14.** Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World.* 1998;22(1):25–33.
- 15.** Schubert M, Siegmund H, Pape H-C, Albrecht D. Kindling-induced changes in plasticity of the rat amygdala and hippocampus. *Learning and Memory.* 2005;12(5):520–526. DOI: 10.1101/lm.4205
- 16.** Welsch L, Bailly J, Darcq E, Kieffer BL. The negative affect of protracted opioid abstinence: progress and perspectives from rodent models. *Biol Psychiatry.* 2020;87(1):54–63. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.027
- 17.** Buccafusco JJ, Shuster L. Frontiers in neuroscience contextually induced drug seeking during protracted abstinence in rats.

- 32.** Demin K.A., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L., et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes // *Neurotoxicol Teratol.* 2017. Vol. 62. P. 27–33. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.04.002
- 33.** Serpa B.J. Modeling and mapping addiction in the zebrafish, *Danio rerio* // Master of Science in Integrative Biology Thesis. Kennesaw, Georgia, United States: Kennesaw State, 2018. 35 p.

- In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience.* Boca Raton (FL): Taylor and Francis Group, LLC, 2009. DOI: 10.1201/NOE1420052343.ch10
- 18.** Kuhn BN, Kalivas PW, Bobadilla A-C. Understanding addiction using animal models. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:262. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00262
- 19.** Markou A, Li J, Tse K, Li X. Cue-induced nicotine-seeking behavior after withdrawal with or without extinction in rats. *Addict Biol.* 2018;23(1):111–119. DOI: 10.1111/adb.12480
- 20.** Shaham Y, Rajabi H, Stewart J. Relapse to heroin-seeking in rats under opioid maintenance: the effects of stress, heroin priming, and withdrawal. *J Neurosci.* 1996;16(5):1957–1963. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01957.1996
- 21.** Perez EE, De Biasi M. Assessment of affective and somatic signs of ethanol withdrawal in C57BL/6J mice using a short-term ethanol treatment. *Alcohol.* 2015;49(3):237–243. DOI: 10.1016/j.alcohol.2015.02.003
- 22.** Valverde O, Mantamadiotis T, Torrecilla M, et al. Modulation of anxiety-like behavior and morphine dependence in CREB-deficient mice. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(6):1122–1133. DOI: 10.1038/sj.npp.1300416
- 23.** Sartori SB, Landgraf R, Singewald N. The clinical implications of mouse models of enhanced anxiety. *Future Neurol.* 2011;6(4):531–571. DOI: 10.2217/fnl.11.34
- 24.** Stewart AM, Braubach O, Spitsbergen J, et al. Zebrafish models for translational neuroscience research: from tank to bedside. *Trends Neurosci.* 2014;37(5):264–278. DOI: 10.1016/j.tins.2014.02.011
- 25.** Cassar S, Adatto I, Freeman JL, et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology. *Chem Res Toxicol.* 2020;33(1):95–118. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00335
- 26.** Cachat J, Canavello P, Elegante M, et al. Modeling withdrawal syndrome in zebrafish. *Behav Brain Res.* 2010;208(2):371–376. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.004
- 27.** Khor B-S, Amar Jamil MF, Adenan MI, Shu-Chien AC. Mitragynine attenuates withdrawal syndrome in morphine-withdrawn zebrafish. *PLoS One.* 2011;6(12): e28340-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0028340
- 28.** López-Patiño MA, Yu L, Cabral H, Zhdanova IV. Anxiogenic effects of cocaine withdrawal in zebrafish. *Physiol Behav.* 2008;93(1–2):160–171. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.08.013
- 29.** Ponzoni L, Melzi G, Marabini L, et al. Conservation of mechanisms regulating emotional-like responses on spontaneous nicotine withdrawal in zebrafish and mammals. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;111:110334. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110334
- 30.** Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol.* 2013;4:45. DOI: 10.3389/fphar.2013.00045

31. Bhat V, Kennedy SH. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. 2017;42(4): E7–E8. DOI: 10.1503/jpn.170022
32. Demin KA, Kolesnikova TO, Khatsko SL, et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepres-

sant drug screening and modeling human toxidromes. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;62:27–33. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.04.002

33. Serpa BJ. Modeling and mapping addiction in the zebrafish, *Danio rerio*. *Master of Science in Integrative Biology Thesis*. Kennesaw, Georgia, United States: Kennesaw State, 2018. 35 p.

## ОБ АВТОРАХ

**Константин Николаевич Забегалов**, научн. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;  
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

**Давид Самвелович Галстян**, научн. сотр.;  
e-mail: david\_sam@mail.ru

**Татьяна Олеговна Колесникова**, научн. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;  
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

**Юрий Михайлович Косицын**, научн. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-808X>;  
e-mail: ikosicin53@gmail.com

**Мария Андреевна Губайдуллина**, научн. сотр.;  
e-mail: mariangub@gmail.com

**Глеб Олегович Маслов**, научн. сотр.;  
e-mail: maslovog6@gmail.com

**Константин Андреевич Демин**, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.;  
eLibrary SPIN: 3830-1853; e-mail: deminkasci@gmail.com

**Сергей Леонидович Хацко**, науч. сотр.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5921-6680>;  
eLibrary SPIN: 4973-7083; e-mail: hardscore@mail.ru

\***Алан Валерьевич Калуев**, д-р биол. наук, профессор; адрес:  
Россия, 199134, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>;  
eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Konstantin N. Zabegalov**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9748-0324>;  
eLibrary SPIN: 5993-6315; e-mail: hatokiri@mail.ru

**David S. Galstyan**, Research Associate;  
e-mail: david\_sam@mail.ru

**Tatyana O. Kolesnikova**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5561-8583>;  
eLibrary SPIN: 8558-7887; e-mail: philimontani@yandex.ru

**Yurii M. Kositsyn**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-808X>;  
e-mail: ikosicin53@gmail.com

**Mariya A. Gubaidullina**, Research Associate;  
e-mail: mariangub@gmail.com

**Gleb O. Maslov**, Research Associate;  
e-mail: maslovog6@gmail.com

**Konstantin A. Demin**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate;  
eLibrary SPIN: 3830-1853; e-mail: deminkasci@gmail.com

**Sergey L. Khatsko**, Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5921-6680>;  
eLibrary SPIN: 4973-7083; e-mail: hardscore@mail.ru

\***Allan V. Kalueff**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
address: 7-9, Universitetskaya em., 199134, Saint Petersburg, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7525-1950>;  
eLibrary SPIN: 4134-0515; e-mail: avkalueff@gmail.com