











DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-1-0

УДК 616.346.2-002

Влияние материнской депривации на уровень внеклеточного дофамина при моделировании состояния азарта

А.А. Лебедев¹ , С.С. Пюрвеев^{1,2} , В.В. Сизов¹ , Е.Р. Бычков^{1,3} ,
Н.С. Деданишвили² , Д.В. Суров¹ , А.В. Дробленков¹ ,
П.Д. Шабанов^{1,3} 

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»,
ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет»,

ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»,
ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

Автор для переписки: А.А. Лебедев (aalebedev-iem@rambler.ru)

Резюме

Актуальность: Отлучение от матери (MD) в раннем онтогенезе вызывает у животных стойкие изменения эмоциональных реакций и формирования зависимости от психотропных средств. В настоящем исследовании мы моделировали аддиктивное состояние азарта и риска дофаминовой природы, которое лежит в основе формирования игрового расстройства поведения. **Цель исследования:** Изучить дофаминовые механизмы аддиктивного состояния у крыс после MD с помощью анализа высвобождения дофамина во внеклеточное пространство прилежащего ядра в ответ на электрическое раздражение зоны самостимуляции вентральной области покрышки (VTA) в модели подкрепления, приближенной к ситуации азарта и риска азартных игр. **Материалы и методы:** Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные емкости на 180 мин в течение 10 последовательных дней. У взрослых крыс вживляли электроды в VTA и прилежащее ядро. Животных обучали реакции самостимуляции VTA в фиксированном режиме FR3 в камере Скиннера с гладким полом, полупрозрачными стенами и включением лампочки при нажатии педали. Регистрацию высвобождения дофамина осуществляли в прилежащем ядре методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием в ответ на включение лампочки и одновременное раздражение VTA в камере Скиннера между сериями самостимуляции. Животных также обучали реакции самостимуляции в режиме переменного соотношения VR6 и тестировали в камере Скиннера с решетчатым полом, стенами белого цвета и включением звука при нажатии педали. Регистрацию высвобождения дофамина осуществляли аналогичным образом. **Результаты:** У контрольных крыс уровень внеклеточного дофамина в

ответ на стимуляцию VTA при включении условных сигналов (лампочки или звука) в камере Скиннера повышался, однако статистический анализ не показал значимых отличий при использовании режимов FR3 и VR6. У крыс MD уровень внеклеточного дофамина в ответ на стимуляцию VTA при подаче условного сигнала в камере Скиннера повышался в большей степени при использовании режима VR6 по сравнению с FR3. **Заключение:** Таким образом, стресс материнской депривации в раннем онтогенезе вызывает повышение высвобождения дофамина во внеклеточную среду прилежащего ядра в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления VTA, которая сопровождается подачей условного сигнала аддиктивного состояния самостимуляции в режиме переменного соотношения, приближенной к ситуации азарта и риска.

Ключевые слова: материнская депривация; внеклеточный дофамин; самостимуляция; режим переменного соотношения

Для цитирования: Лебедев АА, Пюрвеев СС, Сизов ВВ, и др. Влияние материнской депривации на уровень внеклеточного дофамина при моделировании состояния азарта. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(2):334-349. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-1-0

The influence of maternal deprivation on the level of extracellular dopamine when modeling the state of excitement

Andrei A. Lebedev¹ , Sarng S. Pyurveev^{1,2} , Vadim V. Sizov¹ ,
Evgenii R. Bychkov^{1,3} , Nikolai S. Dedanisvili² , Dmitry V. Surov¹ ,
Andrei V. Droblenkov¹ , Petr D. Shabanov^{1,3} 

¹ Institute of Experimental Medicine,
12 Academician Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

³ Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Corresponding author: Andrei A. Lebedev (aalebedev-iem@rambler.ru)

Abstract

Background: Maternal deprivation (MD) in early ontogenesis causes persistent changes in emotional reactions and drug abuse in animals. In the present study, we modeled an addictive state of excitement and risk of a dopamine nature that underlies the formation of gambling behavior disorder. **The aim of the study:** To study the dopamine mechanisms of the addictive state in rats after MD by analyzing the release of dopamine in nucleus accumbens in response to electrical stimulation of the self-stimulation zone of the ventral tegmental area (VTA) in a reinforcement model close to the situation of excitement and risk of gambling. **Materials and methods:** Rats from the 2nd to the 12th day of the postnatal period were placed in individual containers for 180 min for 10 consecutive days. In adult rats, electrodes were implanted in the VTA and nucleus accumbens. The animals were trained to respond to VTA self-stimulation in a fixed ratio FR3 in a Skinner box with a smooth floor, translucent walls, and with a stimulus light when the pedal was pressed. Dopamine release was recorded in the

nucleus accumbens using fast-scan cyclic voltammetry in response to stimulus light and simultaneous stimulation of the VTA in the Skinner box between self-stimulation series. The animals were also trained to respond to self-stimulation in the VR6 variable ratio and tested in a Skinner box with a grid floor, white walls and with a stimulus tone when the pedal was pressed. Dopamine release was recorded in a similar manner. **Results:** In control rats, the level of extracellular dopamine in response to stimulation of the VTA with a stimulus light or tone conditioned signals in the Skinner box increased, but statistical analysis did not show significant differences when using the FR3 ratio and VR6 ratio. In MD rats, extracellular dopamine levels increased to a greater extent in response to VTA stimulation when a conditioned signal was presented in the Skinner box when using the VR6 ratio compared to the FR3 ratio. **Conclusion:** Thus, the stress of maternal deprivation in early ontogenesis causes an increase in the release of dopamine in nucleus accumbens in response to stimulation of the VTA positive reinforcement zone, which is accompanied by the supply of a conditioned signal of an addictive state of self-stimulation in a variable ratio, close to the situation of excitement and risk.

Keywords: maternal deprivation; extracellular dopamine; self-stimulation; variable ratio; gambling

For citation: Lebedev AA, Pyurveev SS, Sizov VV, et al. The influence of maternal deprivation on the level of extracellular dopamine when modeling the state of excitement. *Research Results in Biomedicine*. 2026;12(2):334-349. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-2-1-0

Введение. Действие стрессоров в раннем возрасте повышает вероятность формирования психических и аффективных расстройств, употребление алкоголя и психоактивных средств [1]. Снижение социальных взаимодействий в онтогенезе, отлучение от матери в раннем возрасте вызывают нарушения поведения и эмоционально-мотивационной сферы [2], тревожные состояния и снижение настроения [3, 4]. Материнская депривация (MD) в раннем онтогенезе приводит к отсроченным последствиям в виде нарушений аддиктивного поведения, зависимости от алкоголя и психоактивных веществ [5, 6]. MD проводится у грызунов при отделении матери от детенышей (от 15 мин до 6 час в день) в течение первых 12 дней после рождения. Ранее мы показали повышение проявления импульсивности, компульсивности и поведения риска у животных MD. Исследовали проявления импульсивности в модели игровой зависимости в модификации теста Iowa Gambling Task. Компульсивный компонент в поведении тестировали в marble тесте закапывания шариков [7]. В проведенных нами исследованиях MD вызывало у крыс также приступообразное (компульсивное) переедание, которое относится к проявлению пищевой зависимости. Оно

наблюдалось после 1 мес подачи высокоуглеводной пищи в прерывистом режиме. При этом животные съедали стандартную пищу в том же объеме [8]. В настоящем исследовании мы моделировали аддиктивное состояние при стимуляции системы внутреннего подкрепления при использовании режима, приближенного к ситуации азарта и риска азартных игр.

В работе регистрировали фазические повышения внеклеточного уровня дофамина у животных MD в прилежащем ядре (NAc) в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления вентральной тегментальной области (VTA). NAc и VTA, структуры дофаминовой системы мозга, играют важную роль в формировании механизмов подкрепления и регуляции стресса в онтогенезе. Система дофамина развивается на протяжении всего периода до полового созревания, а воздействие стрессовых и аверсивных раздражителей может ее нарушить. Во время постнатального развития наблюдаются изменения плотности рецепторов дофамина, содержания тирозингидроксилазы, базального дофамина и экспрессии его рецепторов [9].

Известно, что у крыс, подвергшихся MD, наблюдаются повышенный уровень дофамина в полосатом теле и

гиперактивность дофаминергической системы в ответ на стресс во взрослом возрасте [10]. Показано, что у крыс, которые были отделены от матери в раннем возрасте, снижалось содержание транспортеров обратного захвата дофамина, в вентральном стриатуме [11]. Разлучение с матерью снижало внеклеточное содержание транспортера дофамина и его аффинности к медиатору, увеличивая время обратного захвата из внеклеточной жидкости [12, 11]. Это может быть связано с более сильным и стойким увеличением синаптического дофамина в ответ на различные стрессоры. В то же время в доступной литературе исследований высвобождения дофамина в ответ на стимуляцию зоны подкрепления у крыс MD показано не было. Результаты исследований на грызунах согласуются с идеей о том, что материнская забота может изменить развитие систем, которые регулируют реакцию на стресс [14]. У людей, которые сообщали о недостаточном родительском уходе в детском возрасте, наблюдалось значительное высвобождение дофамина в вентральном стриатуме, на что указывало снижение потенциала связывания раклоприда в состоянии стресса [15].

Цель исследования. Изучить дофаминовые механизмы аддиктивного состояния у крыс MD с помощью анализа высвобождения дофамина во внеклеточное пространство NAc в ответ на электрическое раздражение зоны самостимуляции VTA в модели подкрепления, приближенной к ситуации азарта и риска азартных игр.

Материал и методы исследования

Выбор животных для эксперимента. Опыты сделаны на 12 крысах самцах породы Вистар весом 240-300 г. До начала экспериментов из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) были получены беременные самки. Крыс содержали в виварии при стандартных условиях разведения, когда животные могли свободно получать воду и пищу. Поддерживали освещение с 8.00 до 20.00 и температуру окружающего воздуха

– $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Эксперименты проведены на основе этических принципов, отмеченных в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. и решении комиссии по биоэтике ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Модель MD – материнской депривации. После рождения животных отделяли от матерей с 2-го по 12-й день жизни. Они находились в индивидуальных емкостях в течение 3х часов, десяти дней и без зрительного контакта с матерью. После окончания периода MD и срока молочного вскармливания животных содержали в стандартных клетках по 5 особей. В эксперимент поступали половозрелые самцы в возрасте 90-100 дней и весом 200-250 г.

Операция по вживлению электродов. В вентральную тегментальную область (VTA) с помощью стереотаксиса вживляли электрод для раздражения (стальной электрод 0,2 мм в диаметре). Координаты не изолированного кончика электрода относительно шва брегмы: AP = -5,3 мм, SD = 0,8 мм, Н = 8,2 мм [16]. Для отведения уровня DA в NAc вживляли углеродный электрод в стеклянной изоляции (длина не изолированного кончика электрода 100 мкм, диаметром 7 мкм). Электрод для отведения вживляли по координатам: AP = +2,0 мм (от шва брегмы); SD = 1,2 мм; Н = 7,3 мм от поверхности черепа после удаления надкостницы [16]. Имплантировали дополнительно электрод сравнения толщиной 3 мм из Ag/AgCl согласно координатам: AP = +5,5 мм (от шва брегмы); SD = 0. В условиях стереотаксической операции устанавливали наличие внеклеточного дофамина, затем электроды фиксировали, применяя акрил с УФ-отверждением [17]. После оперативного вмешательства крысы содержались в индивидуальных клетках.

Опыты по исследованию реакции самораздражения проведены на 2х группах: 1. Контрольная группа животных (CG; n=9) и 2. Группа животных после

материнской депривации (MD; n=9). В процессе проведения хирургических операций по вживлению электродов 2 животных (1 CG и 1 MD) не выжили. При тестировании реакции самостимуляции 4 животных (2 CG и 2 MD) не удовлетворяли критериям реакции, нажимая педаль менее 5 нажатий/мин и были изъяты из эксперимента. Использовали 2 камеры Скиннера с различными сенсорными характеристиками. В камерах Скиннера фиксировали количество нажатий на педаль и пороговые значения тока (в мкА) за 5 мин опыта. В опытах сначала применяли фиксированный режим подкрепления FR3 (каждое 3е нажатие педали подкрепляли стимуляцией VTA, длительность прямоугольного импульса 1мс с частотой 100 Гц в течение 0,5 с) в камере с гладким полом и полупрозрачными стенами из пластика при включении лампочки 60лк в течение 0,5 с после нажатия педали с подачей подкрепления. Порог стимуляции определяли при возрастающих значениях тока с шагом по 2 мкА до появления реакций нажатия педали. После этого силу тока увеличивали на 50% и затем ее снижали пошагово до отказа от нажатий педали [18].

После стабилизации реакции самостимуляции в режиме FR3 регистрировали высвобождение дофамина. Затем животных обучали реакции самостимуляции в режиме переменного соотношения VR6 и тестировали в камере Скиннера с решетчатым полом и стенами белого цвета при включении звука после нажатия педали (90дБ, 800Гц в течение 0,5с) [19] во время нажатия педали, которое сопровождалось в данном режиме включением электрического тока. При использовании режима переменного соотношения VR6 животное не может определить, какое из шести последовательных нажатий будет сопровождаться подачей электрического тока. Показано, что данный режим наиболее приближен к ситуации азарта и

риска азартных игр у человека [20]. Во время непредсказуемого подкрепления животные демонстрировали высокую скорость реакции даже после серии отсутствия подкрепления [21]. При тестировании реакции самостимуляции использовали силу тока, на 50% выше пороговой для самостимуляции.

Определение высвобождения DA производили в свободном поведении при стимуляции VTA [18] в жилой клетке или в камерах Скиннера между сериями самостимуляции по 5 мин каждая, оценивая DA в прилежащем ядре методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием (FSCV). Навязанная электростимуляция зоны самораздражения VTA сопровождалась включением лампочки в камере (60лк, длительностью 0,5 с) или звука (90дБ, 800Гц в течение 0,5с), и производили запись вольтамерограммы. Стимуляцию VTA производили при подаче пачки импульсов (сила тока, на 50% выше пороговой для самостимуляции, длительность импульса 1 мс с частотой 100 Гц в течение 0,5 сек).

При определении уровня дофамина потенциал удержания составлял 0,4В, а продолжительность сканирования – 9 мс. Через каждые 100 мс подавали сканирующий импульс. Величина анодного предела составляла +1,3В. При обработке материала использовали веб-приложение Analysis Kid, которое позволяет визуализировать, калибровать, и фильтровать нейрохимические сигналы [18].

После проведения опытов по определению уровня дофамина мозг животных исследовали с целью установить локализацию кончика электрода в структуре мозга. Крыс после передозировки этаминалом натрия перфузировали, фиксировали в формалине, мозг выделяли и заливали целлоидином, делали фронтальные срезы и окрашивали крезоловым фиолетовым по методу Ниссля (рис. 1).

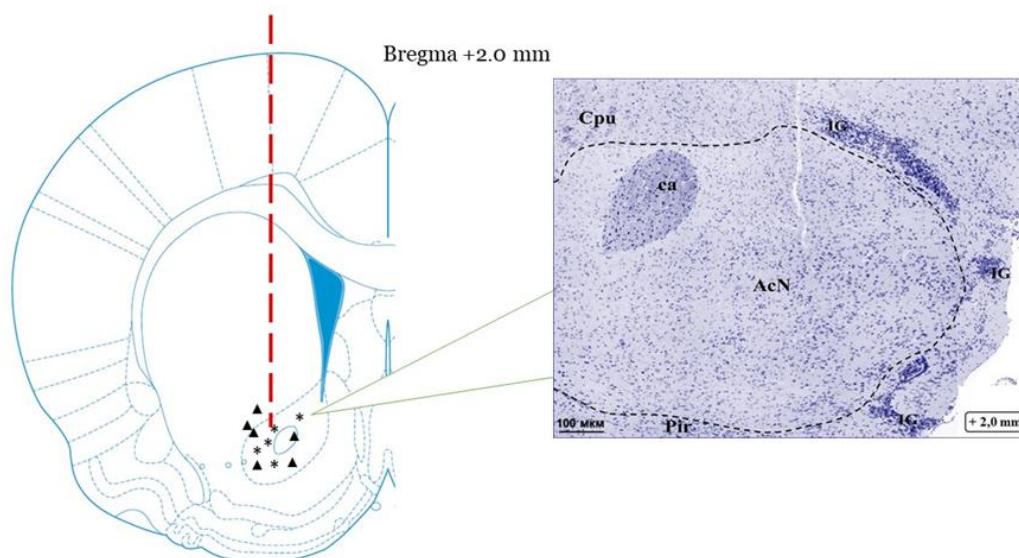


Рис. 1. Локализация электродов в прилежащем ядре

Примечание: Показана роstralная часть AcN (прилежащего ядра) с треком электрода из на уровне Bregma +2,0. Обозначения: AcN – прилежащее ядро, са – передняя спайка мозга (расположена внутри ядра); Cpu – полосатое тело, IC – обонятельные ядра, Pir – грушевидная кора (сопредельные нервные центры). Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$. Слева – картирование исследованных точек регистрации AcN.

Fig. 1. Morphological control of electrode localization in the rat brain

Note: On the right – the anterior part of the AcN (nucleus accumbence) with brain defect from the electrode insertion site for recording at Bregma +2.0 level. Abbreviations: AcN – nucleus accumbence, Sa – anterior spike of the brain (located within the nucleus); Cpu – striatum, IC – olfactory nuclei, Pir – piriform cortex (adjacent neural centers). Stained with cresyl violet using the Nissl method. Mag. $\times 10$, obj. $\times 10$. On the left – mapping of the investigated recording points in AcN.

Применяя стереотаксический атлас мозга крыс [16], область локализации электродов верифицировали в гистологических срезах. Делали фронтальный разрез VTA на уровне «Bregma $-5,3$ мм», где структура хорошо выявляется. В этой области, паранигральном ядре, локализуются дофаминергические клетки. В прилежащем ядре делали фронтальный срез на уровне «Bregma +2,7 мм». Далее продолжали иссекать срезы на протяжении 0,7-1 мм до той области переднего мозга, в которой прилежащее ядро занимает наибольшую площадь (рис. 1). В этой части мозга передняя комиссура смещалась к верхней медиальной части ядра, тогда как в его наиболее крупной средней области располагался след электрода для регистрации (Рис. 1).

Для оценки соответствия распределений случайных величин

гауссовым при статистической обработке данных использовали критерий нормальности Д'Агостино-Пирсона. Полученные данные в дальнейшем были представлены в виде (Q1, Me, Q3). Анализ данных проводили по критерию Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением в тесте Данна. В работе использовали статистическую программу GraphPad Prizm 8.1 (GraphPad Software, США).

Результаты. У крыс была выработана реакция самостимуляции. При пороговых для самостимуляции значениях силы тока, от 50 до 80 мкА, наблюдали исследовательские реакции обнюхивания. Число нажатий педали варьировало от 65 до 130 нажатий за 5 мин опыта. При тестировании реакции самостимуляции использовали силу тока, на 50 выше пороговой, которая поддерживала длительную реакцию самостимуляцию.

Целью настоящей работы было проанализировать особенности выброса дофамина, поэтому различия реакции самостимуляции в группах не оценивалось.

У крыс в свободном поведении проведено измерение внеклеточного уровня дофамина в NAc в ответ на раздражение области положительного подкрепления VTA. Было исследовано

внеклеточное высвобождение дофамина у крыс CG и MD. При этом статистический анализ не выявил достоверных различий между группами CG и MD (рис. 2). В последующих исследованиях эти показания мы считали, как базовые, взятые за 100%, для изучения экстраклеточного дофамина в камерах Скиннера.

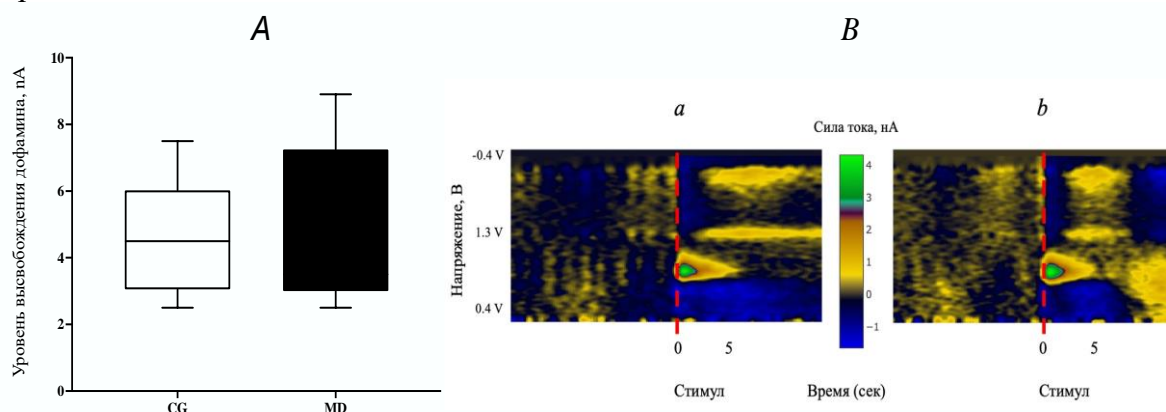


Рис 2. Уровень высвобождения дофамина у крыс в домашней клетке по показателям силы регистрирующего тока в NAc

Примечание: А – уровень высвобождения дофамина у крыс по показателям силы регистрирующего тока в NAc в домашней клетке; В – вольтамперограммы при стимуляции VTA в домашней клетке. Величина изменения электрического тока показано по цветовой шкале в отношении его уровня в точке 0 по оси времени; а – вольтамперограмма животных CG, b – вольтамперограмма животных MD.

Fig 2. Dopamine release levels in rats in home cages as measured by the strength of the recording current in the NAc

Note: A – Dopamine release levels in rats as measured by the recording current strength in the NAc in the home cage; B – Voltammograms during VTA stimulation in the home cage. The color scale reflects the magnitude of the change in electric current relative to its level at point 0 on the time axis; a – Voltammogram of CG animals, b – Voltammogram of MD animals.

Эксперименты по определению изменений уровня дофамина в процессе реализации подкрепляющих свойств VTA не показало визуально отчетливых значений. В процессе реализации реакции самостимуляции интервалы между нажатиями педали различались от 0.2 до 9-10 с. В связи с этим в дальнейших исследованиях по определению изменений уровня дофамина использовали навязанную стимуляцию зоны самораздражения VTA пачкой импульсов с теми же параметрами в перерывах между сериями самостимуляции, отделяя при этом животное от педали прозрачной перегородкой.

В эксперименте с определением уровня внеклеточного дофамина в NAc в

ответ на стимуляцию зоны самораздражения VTA, определяемого по показателям электрохимического потенциала, критерий Краскела-Уоллиса выявил значимое влияние изучаемых режимов подкрепления FR3 и VR6 на уровень дофамина у крыс CG ($H(3) = 6.804$; $p < 0.05$) по сравнению с базовым уровнем стимуляции. Множественное сравнение в тесте Данна выявило различия между медианами высвобождения уровня дофамина у животных с режимом подкрепления VR6 относительно базового уровня ($n = 9$, $p < 0.05$), при сравнении режима подкрепления FR3 с базовым уровнем и режимом VR6 значимых отличий не выявлено (рис. 3).

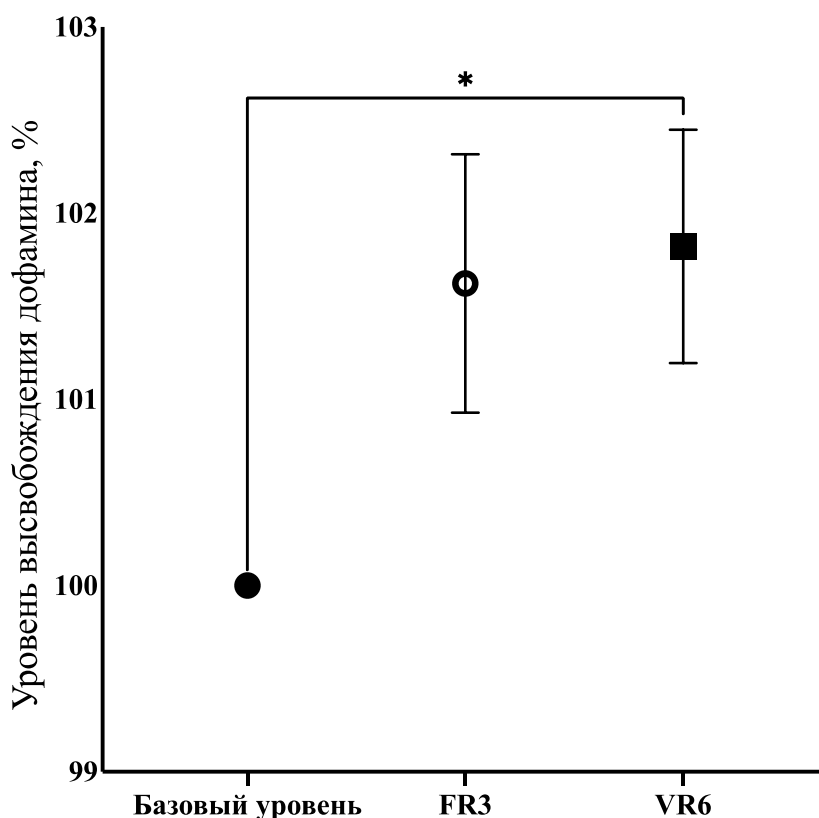


Рис. 3. Уровень высвобождения дофамина у крыс CG по показателям силы регистрирующего тока в NAc при различных режимах подкрепления

Примечание: Базовый уровень – высвобождение дофамина при стимуляции зоны VTA в жилой клетке; FR3 – фиксированный режим, каждое третье нажатие педали подкрепляется электрической стимуляцией VTA; VR6 – режим переменного соотношения, любое из шести нажатий в случайном порядке может подкрепляться электрической стимуляцией VTA. Данные представлены в виде медианы межквартильным интервалом. * $p < 0,05$ – достоверные отличия по сравнению с базовым уровнем.

Fig 3. Dopamine release levels in CG rats based on recording current strength in the NAc under various reinforcement regimes

Note: Baseline – Dopamine release upon VTA stimulation in the home cage; FR3 – fixed ratio regime, every third lever press is reinforced with electrical VTA stimulation; VR6 – variable ratio regime, any of six lever presses in random order can be reinforced with electrical VTA stimulation. Data are presented as median with interquartile range. * $p < 0.05$ – significant differences compared to baseline.

В эксперименте с определением уровня внеклеточного дофамина в NAc в ответ на стимуляцию зоны самораздражения VTA, определяемого по показателям электрохимического потенциала, критерий Краскела-Уоллиса выявил значимые межгрупповые различия изучаемых режимов подкрепления на уровень дофамина у крыс MD ($H(3) = 15.44$; $p < 0.0001$), а последующее множественное сравнение в тесте Данна

выявило значительные различия между медианами высвобождения уровня дофамина у животных MD с режимом подкрепления VR6 относительно группы MD с базовым уровнем высвобождения дофамина ($n=9$, $p < 0.0001$) и относительно группы с режимом подкрепления FR3 ($n=9$, $p < 0.01$), что свидетельствует о формировании более выраженного аддиктивного поведения (рис. 4).

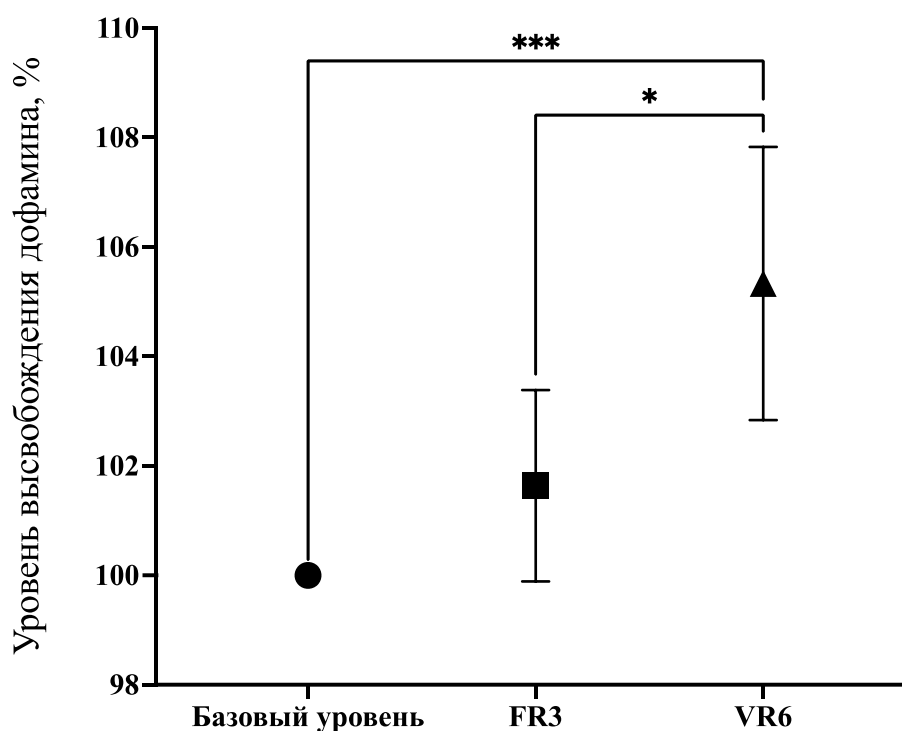


Рис. 4. Уровень высвобождения дофамина у крыс MD по показателям силы регистрирующего тока в NAc при различных режимах подкрепления

Примечание: Базовый уровень – высвобождение дофамина при стимуляции зоны VTA в жилой клетке; FR3 – фиксированный режим, каждое третье нажатие педали подкрепляется электрической стимуляцией VTA; VR6 – режим переменного соотношения, любое из шести нажатий в случайном порядке может подкрепляться электрической стимуляцией VTA. Данные представлены в виде медианы межквартильным интервалом. *** $p < 0,0001$ – достоверные отличия по сравнению со стимуляцией зон VTA в домашней клетке; * $p < 0,05$ – достоверные отличия по сравнению со стимуляцией зон VTA в режиме FR3.

Fig 4. Dopamine release levels in MD rats based on recording current strength in the NAc under various reinforcement regimes

Note: Baseline – Dopamine release upon VTA stimulation in the home cage; FR3 – fixed ratio regime, every third lever press is reinforced with electrical VTA stimulation; VR6 – variable ratio regime, any of six lever presses in random order can be reinforced with electrical VTA stimulation. Data are presented as median with interquartile range. *** $p < 0.0001$ – significant differences compared to VTA stimulation in the home cage; * $p < 0.05$ – significant differences compared to VTA stimulation in the FR3 regime.

Запись кинетики высвобождения дофамина в NAc у контрольных и экспериментальных животных в ответ на электростимуляцию VTA показал, что величина подъёма уровня дофамина, определяемого по показателям электрохимического потенциала, у

животных CG и MD при использовании режима подкрепления FR3 достоверно не отличалась. В то же время у животных MD наблюдался более выраженный дофаминовый ответ при использовании режима VR6 относительно базового уровня и режима FR3 (рис. 4, 5).

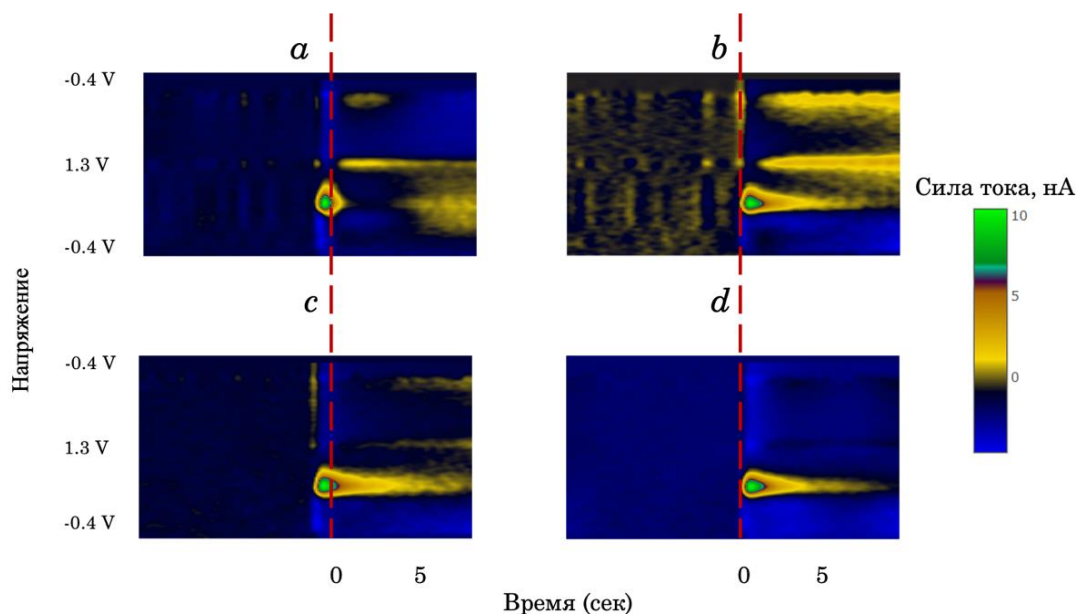


Рис. 5. Вольтамперограмма при стимуляции VTA

Примечание: Цветовая шкала отражает величину изменения электрического тока по сравнению с его уровнем в точке 0 по оси времени; а – вольтамперограмма животных CG с режимом подкрепления FR3; б – вольтамперограмма животных CG с режимом подкрепления VR6; с – вольтамперограмма животных MD с режимом подкрепления FR3; д – вольтамперограмма животных MD с режимом подкрепления VR6.

Fig 5. Voltammogram during VTA stimulation

Note: The color scale reflects the magnitude of the change in electric current relative to its level at point 0 on the time axis; а – Voltammogram of CG animals with the FR3 reinforcement regime; б – Voltammogram of CG animals with the VR6 reinforcement regime; с – Voltammogram of MD animals with the FR3 reinforcement regime; д – Voltammogram of MD animals with the VR6 reinforcement regime.

Обсуждение. В работе сделана попытка проанализировать особенности проявления аддиктивного состояния при моделировании элементов игровой зависимости у животных MD при самостимуляции VTA. Игровое расстройство, как было отмечено, имеют общие механизмы формирования с другими видами зависимости, наличие синдрома отмены, а также общие психофизиологические и нейробиологические характеристики [22, 23]. Ранее нами показано, что хронический стресс MD вызывает мотивацию крыс получить более значимое подкрепление в трехлучевом лабиринте при низкой его вероятности, когда возникал риск не получить вознаграждения, наблюдалось повышение импульсивности в поведении [2]. В настоящей работе проведено тестирование у животных реакции самостимуляции с использованием разных режимов подкрепления.

В работе показано, что стресс MD вызывает увеличение выброса дофамина, ассоциированной с режимом самостимуляции VR6, модели самостимуляции, приближенной к ситуации азарта и риска. Тестирование зоны VTA на наличие реакции самостимуляции позволяет судить о стимуляции подкрепляющей системы мозга мезолимбического дофаминергического нервного пути при регистрации внеклеточного дофамина в NAc. Аналогичные исследования по регистрации внеклеточного дофамина у MD не учитывали приуроченность зоны стимуляции к подкрепляющей системе мозга. Для проявления эффекта дофаминовой системы у животных MD в наших исследованиях дополнительно подавали условный сигнал аддиктивного состояния животного, применяя две камеры Скиннера с различными сенсорными характеристиками у CG и MD.

Повышенная чувствительность дофаминовой системы, показанная в настоящей работе, связана с повышенной экспрессией тирозингидроксилазы и повышенной возбудимостью дофаминовых терминалей, что приводит к увеличению высвобождаемых везикулярных пулов и повышению чувствительности в ответ на стимулы [10]. Дофаминовые терминали проявляют повышенную возбудимость, возможно, из-за измененной экспрессии потенциал-зависимых кальциевых каналов и увеличения синтеза дофамина после длительного хронического стресса [24].

Известно, что активность дофаминовых нейронов повышается в ответ на условные сигналы, связанные с подкрепляющими и стрессовыми воздействиями [24]. У крыс MD в наших экспериментах наблюдалось повышение чувствительности дофамина на условный сигнал аддиктивного поведения при моделировании состояния азарта и риска, элементов игровой зависимости. Гиперчувствительность системы дофамина на аддиктивные стимулы среды потенциально могут привести к сдвигу величины воспринимаемого вознаграждения и активировать животное в ответ на восприятие большего по значимости подкрепления [25]. В настоящем исследовании мы определяли внеклеточный уровень дофамина в NAc, который, как известно, участвует в механизмах стресс-реактивности, тревожности, депрессии и мотивации, а также процессах, связанных с подкреплением [26]

По-видимому, в онтогенезе у грызунов существуют особые критические периоды чувствительности структур головного мозга к формированию отдаленных проявлений аддиктивного поведения, которые затрагивают исследованные в работе дни MD [6]. Важные биологические стрессоры в онтогенезе могут привести к аналогичным нейробиохимическим и поведенческим изменениям [27].

В работе показано, что стресс материнской депривации в раннем онтогенезе вызывает увеличение выброса внеклеточного дофамина в прилежащем ядре у половозрелых крыс при использовании режима переменного соотношения самостимуляции, приближенной к ситуации азарта и риска. При этом в работе стимулировали зону награды VTA, где локализуются дофаминергические клетки и стимулируют выброс дофамина в прилежащем ядре. Аналогичные исследования по регистрации внеклеточного дофамина у MD не учитывали приуроченность зоны стимуляции к подкрепляющей системе мозга. Проведенные эксперименты позволяют анализировать дофаминергические механизмы состояния азарта и риска в реальном времени. В то же время имеется ограничение используемого метода, которое состоит в необходимости проведения операций по вживлению электродов в мозг. Комплексная оценка поведенческих, биохимических и электрофизиологических проявлений аддиктивного поведения позволит обоснованно проводить поиск новых мишеней для фармакологического воздействия при моделировании элементов игровой зависимости. Этими мишенями, по-видимому, являются рецепторы следовых аминов, дофаминовые, серотониновые, грелиновые, кортиколибериновые, кисспептиновые рецепторы эмоциогенных структур мозга, которые запускают эмоционально окрашенную реакцию в ситуации, приближенной к риску и азарту у человека, поддерживают ее, способствуя формированию или же возобновлению провоцирующих игровых факторов (риска и азарта). Перспективы коррекции указанных состояний видятся в блокаде указанных подтипов рецепторов с помощью фармакологических соединений традиционной химической структуры и генноинженерных продуктов на основе плазмидных ДНК, позволяющих

направленно синтезировать специфические белки-антагонисты рецепторов.

Заключение. Стресс материнской депривации в раннем онтогенезе вызывает повышение высвобождения дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления, которая сопровождается подачей условного сигнала аддиктивного состояния в модели самостимуляции при использовании режима переменного соотношения. Материнская депривация вызывает повышение выброса дофамина при моделировании состояния риска и азарта, что создает перспективы для изучения механизмов дизонтогенеза в уязвимости к действию подкрепляющих стимулов, вызывающих игровое расстройство поведения (например, офлайн- и онлайн-игры, в которые можно играть на любом цифровом устройстве: мобильном телефоне, компьютере).

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Financial support

The work was carried out within the framework of the state assignment FGWG-2025-0020 «Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders in order to create new pharmacologically active substances acting on CNS receptors».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Watt MJ, Weber MA, Davies SR, et al. Impact of juvenile chronic stress on adult cortico-accumbal function: implications for cognition and addiction. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;79(B):136-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.015>
2. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402-1413. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1234567823040316>
3. Butler TR, Karkhanis AN, Jones SR, et al. Adolescent Social Isolation as a Model of Heightened Vulnerability to Comorbid Alcoholism and Anxiety Disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2016;40(6):1202-1214. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13075>
4. Пюрвеев СС, Некрасов МС, Деданишвили НС, и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023;21(1):69-78. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>
5. Пюрвеев СС, Лебедев АА, Сексте ЭА, и др. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции. *Педиатр*. 2023;14(2):49-58. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>
6. Балакина МЕ, Дегтярева ЕВ, Некрасов МС, и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. *Российские биомедицинские исследования*. 2021;6(2):27-37.
7. Пюрвеев СС, Лебедев АА, Сексте ЭА, и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1A в структурах мозга. *Вопросы наркологии*. 2022;11-12(213):44-66.
8. Лебедев АА, Пюрвеев СС, Надбитова НД, и др. Влияние антагониста рецепторов орексина, на

компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2024;22(1):67-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622939>

9. Doremus-Fitzwater TL, Spear LP. Reward-centricity and attenuated aversions: an adolescent phenotype emerging from studies in laboratory animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2016;70:121-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.015>

10. Kapor S, Aksić M, Puškaš L, et al. Long-term effects of maternal deprivation on the volume of dopaminergic nuclei and number of dopaminergic neurons in substantia nigra and ventral tegmental area in rats. *Frontiers in Neuroanatomy.* 2020;14:578900. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.578900>

11. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, et al. Long-term consequences of early maternal deprivation in serotonergic activity and HPA function in adult rat. *Neuroscience Letters.* 2010;480(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.054>

12. Janetsian-Fritz SS, Timme NM, Timm MM, et al. Maternal deprivation induces alterations in cognitive and cortical function in adulthood. *Translational Psychiatry.* 2018;8:71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0119-5>

13. Womersley JS, Hsieh JH, Kellaway LA, et al. Maternal separation affects dopamine transporter function in the Spontaneously Hypertensive Rat: an in vivo electrochemical study. *Behavioral and Brain Functions.* 2011;7:49. DOI: <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-49>

14. Ryakiotakis E, Fousfouka D, Stamatakis A. Maternal neglect alters reward-anticipatory behavior, social status stability, and reward circuit activation in adult male rats. *Frontiers in Neuroscience.* 2023;17:1201345. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1201345>

15. Pruessner JC, Champagne FA, Meaney MJ, et al. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C] raclopride. *Journal of Neuroscience.* 2004;24(11):2825-2831. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004>

16. Пюрвеев СС, Сизов ВВ, Лебедев АА, и др. Регистрация изменений уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии при стимуляции зоны

вентральной области покрышки, раздражение которой вызывает и реакцию самостимуляции. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2022;108(10):1316-1328. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813922100107>

17. Сизов ВВ, Лебедев АА, Пюрвеев СС, и др. Способ обучения крыс электрической самостимуляции в ответ на подъем головы в телеметрической установке, регистрирующей уровень внеклеточного дофамина. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2023;73(4):563-576. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0044467723040093>

18. Бережной ДС, Киселёв НА, Новоселецкая АВ, и др. Влияние акустических воздействий высокой интенсивности на поведение крыс. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология.* 2015;2:3-7.

19. Close J, Spicer SG., Nicklin LL, et al. Secondary analysis of loot box data: are high-spending “whales” wealthy gamers or problem gamblers? *Addictive Behaviors.* 2021;117:106851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106851>

20. Bremhorst A, Sutter NA, Würbel H, et al. Differences in facial expressions during positive anticipation and frustration in dogs awaiting a reward. *Scientific Reports.* 2019;9:19312. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55714-6>

21. Clark L, Zack M. Engineered highs: Reward variability and frequency as potential prerequisites of behavioural addiction. *Addictive Behaviors.* 2023;140:107626. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2023.107626>

22. Егоров АЮ. Нехимические (поведенческие) аддикции: вопросы типологии, диагностики и классификации. *Вопросы наркологии.* 2020;4(187):7-20.

23. Yarotsky V, Lark ARS, Nass SR, et al. Chloride channels with ClC-1-like properties differentially regulate the excitability of dopamine receptor D1- and D2-expressing striatal medium spiny neurons. *American Journal of Physiology - Cell Physiology.* 2022;322(3):395-409. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00397.2021>

24. Sonnenschein SF, Gomes FV, Grace AA, et al. Dysregulation of Midbrain Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry.* 2020;11:125-136. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00613>

25. Zhang Y, Gui H, Hu L, et al. Dopamine D1 receptor in the NAc shell is involved in delayed emergence from isoflurane anesthesia in aged

mice. *Brain and Behavior*. 2021;11:e01913. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1913>

26. Пюрвеев СС, Деданишвили НС, Сексте ЭА, и др. Влияние стресса ранней материнской депривации на экспрессию ав лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(2):153-162. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622940>

References

1. Watt MJ, Weber MA, Davies SR, et al. Impact of juvenile chronic stress on adult cortico-accumbal function: implications for cognition and addiction. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;79(B):136-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.015>

2. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the Involvement of Ghrelin in the Mechanism of Gambling Addiction in Rats after Exposure to Psychogenic Stressors in Early Ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1402-1413. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1234567823040316>

3. Butler TR, Karkhanis AN, Jones SR, et al. Adolescent Social Isolation as a Model of Heightened Vulnerability to Comorbid Alcoholism and Anxiety Disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2016;40(6):1202-1214. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13075>

4. Purveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69-78. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>

5. Pyurveev SS, Lebedev AA, Sexte EA, et al. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatrician*. 2023;14(2):49-58. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>

6. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):27-37. Russian.

7. Pyurveev SS, Lebedev AA, Sexte EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis exhibit elements of

gambling addiction in animals, increasing the expression of GHSR1A in brain structures. *Issues of Narcology*. 2022;11-12(213):44-66. Russian.

8. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Effect of antorex, a new antagonist of orexin receptors, on binge eating in rats caused by weaning from the mother in early ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):67-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622939>

9. Doremus-Fitzwater TL, Spear LP. Reward-centricity and attenuated aversions: an adolescent phenotype emerging from studies in laboratory animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016;70:121-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.015>

10. Kapor S, Aksić M, Puškaš L, et al. Long-term effects of maternal deprivation on the volume of dopaminergic nuclei and number of dopaminergic neurons in substantia nigra and ventral tegmental area in rats. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2020;14:578900. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.578900>

11. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, et al. Long-term consequences of early maternal deprivation in serotonergic activity and HPA function in adult rat. *Neuroscience Letters*. 2010;480(1):7-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.054>

12. Janetsian-Fritz SS, Timme NM, Timm MM, et al. Maternal deprivation induces alterations in cognitive and cortical function in adulthood. *Translational Psychiatry*. 2018;8:71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0119-5>

13. Womersley JS, Hsieh JH, Kellaway LA, et al. Maternal separation affects dopamine transporter function in the Spontaneously Hypertensive Rat: an in vivo electrochemical study. *Behavioral and Brain Functions*. 2011;7:49. DOI: <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-49>

14. Ryakiotakis E, Fousfouka D, Stamatakis A. Maternal neglect alters reward-anticipatory behavior, social status stability, and reward circuit activation in adult male rats. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1201345. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1201345>

15. Pruessner JC, Champagne FA, Meaney MJ, et al. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C] raclopride. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(11):2825-2831. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004>

16. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of Changes in the Level of Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens by Fast-Scan Cyclic Voltammetry during Stimulation of the Zone of the Ventral Tegmental Area, which Also Caused a Self-Stimulation. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(10):1316-1328. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813922100107>

17. Sizov VV, Lebedev AA, Pyurveev SS, et al. Method for training electrical self-stimulation in response to head elevation in rats by a telemetry system that registers extracellular dopamine levels. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlova. Journal of Higher Nervous activities named after I.P. Pavlov*. 2023;73(4):563-576. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0044467723040093>

18. Berezhnoy DS, Kicelev NA, Novoceletskaya AV, et al. The influence of highintensity sound vibration on the rats' behavior. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2015;2:3-7. Russian.

19. Close J, Spicer SG., Nicklin LL, et al. Secondary analysis of loot box data: are high-spending "whales" wealthy gamers or problem gamblers? *Addictive Behaviors*. 2021;117:106851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2021.106851>

20. Bremhorst A, Sutter NA, Würbel H, et al. Differences in facial expressions during positive anticipation and frustration in dogs awaiting a reward. *Scientific Reports*. 2019;9:19312. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55714-6>

21. Clark L, Zack M. Engineered highs: Reward variability and frequency as potential prerequisites of behavioural addiction. *Addictive Behaviors*. 2023;140:107626. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2023.107626>

22. Egorov AYu. Non-chemical (behavioral) addictions: issues of typology, diagnostics and classification. *Issues of Narcology*. 2020;4(187):7-20. Russian.

23. Yarotsky V, Lark ARS, Nass SR, et al. Chloride channels with ClC-1-like properties differentially regulate the excitability of dopamine receptor D1- and D2-expressing striatal medium spiny neurons. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2022;322(3):395-409. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00397.2021>

24. Sonnenschein SF, Gomes FV, Grace AA, et al. Dysregulation of Midbrain Dopamine System and the Pathophysiology of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:125-136. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00613>

25. Zhang Y, Gui H, Hu L, et al. Dopamine D1 receptor in the NAc shell is involved in delayed emergence from isoflurane anesthesia in aged mice. *Brain and Behavior*. 2021;11:e01913. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1913>

26. Pyurveev SS, Dedanishvili NS, Sekste EA, et al. Early stress in maternal deprivation affects the expression of OX1R in the limbic system of the brain and contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024.22(2):153-162. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622940>

Статья поступила в редакцию 19 сентября 2024 г.

Поступила после доработки 30 января 2025 г.

Принята к печати 24 февраля 2025 г.

Received 19 September 2024

Revised 30 January 2025

Accepted 24 February 2025

Информация об авторах

Андрей Андреевич Лебедев, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>.

Сариг Саналович Пурвеев, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: dr.purveev@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>.

Вадим Викторович Сизов, ведущий инженер Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: sizoff@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6198-1821>.

Евгений Рудольфович Бычков, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии РАМН им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; преподаватель

кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: bychkov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>.

Николай Сергеевич Деданишвили, студент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: votrenicolas@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>.

Дмитрий Викторович Суров, аспирант по научной специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: dmistr780@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7410-8562>.

Андрей Всеволодович Дробленков, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: droblenkov_a@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5155-1484>.

Петр Дмитриевич Шабанов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: pdshabanov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>.

Information about the authors

Andrei A. Lebedev, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia, E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>.

Sarng S. Pyurveev, Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Assistant Professor at the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, St Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia, E-mail: dr.purveev@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>.

Vadim V. Sizov, Leading Engineer, I.P. Pavlov Physiological Department, Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia, E-mail: sizoff@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6198-1821>.

Evgenii R. Bychkov, Doct. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Lecturer at the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia, E-mail: bychkov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>.

Nikolai S. Dedanisvili, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia, E-mail: votrenicolas@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>.

Dmitry V. Surov, Post-graduate Student in scientific specialty 3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology, Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia, E-mail: dmistr780@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7410-8562>.

Andrei V. Droblenkov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia, E-mail: droblenkov_a@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5155-1484>.

Petr D. Shabanov, Doct. Sci. (Medicine), Professor, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Head of the Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia, E-mail: pdshabanov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>.