

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>

Научная статья



Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости

С.С. Пюрвеев^{1, 2}, М.С. Некрасов², Н.С. Деданишвили², А.С. Некрасова², Т.В. Брус²,
А.А. Лебедев¹, Н.В. Лавров^{1, 2}, А.В. Подрезова², Р.И. Глушаков², П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Воздействие острого или хронического стресса способствует возникновению различных нарушений со стороны центральной нервной системы, психоэмоциональной сферы, а также повышает риски развития различных форм зависимости.

Цель — проанализировать влияние материнской депривации на добровольное потребление алкоголя подростками, а также выяснить степень выраженности компульсивного поведения у экспериментальных животных.

Материалы и методы. В работе было использовано 30 крыс-самцов линии Вистар. Была осуществлена модель материнской депривации со 2-го по 12-й день постнатального периода (MD). Проведена оценка компульсивности в тесте закапывания шариков. Применяли добровольную алкоголизацию 10 % раствором этилового спирта в тесте «двух бутылок». Определение уровня прогестерона в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Обнаружены изменения уровня прогестерона в плазме крови у животных с MD и контролем. В тесте «двух бутылок» на 2-й и 3-й день предоставления 10 % раствора этанола определены статистически значимые отличия потребления по сравнению с группой контроля. В тесте закапывания шариков животные группы MD показали статистически достоверное возрастание компульсивности как до, так и на 3-й день от начала добровольной алкоголизации.

Выводы. Повышение компульсивности и добровольное потребление этанола значительно выше у группы MD, что сопоставимо с увеличением уровня плазменного прогестерона.

Ключевые слова: психогенный стресс; материнская депривация; алкоголизация; прогестерон.

Как цитировать:

Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Некрасова А.С., Брус Т.В., Лебедев А.А., Лавров Н.В., Подрезова А.В., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023. Т. 21. № 1. С. 69–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>

Research Article

Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction

Sarng S. Purveev^{1,2}, Mikhail S. Nekrasov², Nikolay S. Dedanishvili², Albina S. Nekrasova², Tatyana V. Brus², Andrei A. Lebedev¹, Nicanor V. Lavrov^{1,2}, Aleksandra V. Podrezova², Ruslan I. Glushakov², Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

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

BACKGROUND: Exposure to acute or chronic stress contributes to the occurrence of various disorders of the central nervous system, psycho-emotional sphere, as well as increases the risks of development of various forms of addiction.

AIM: The aim of the study is analyze the influence of maternal deprivation on voluntary alcohol consumption in adolescents and to determine the degree of the signs of compulsive behavior in experimental animals.

MATERIALS AND METHODS: Thirty male Wistar rats were taken in the research. A maternal deprivation model was carried out from day 2 to day 12 of the postnatal period (MD). Compulsivity (compulsive tendency) was evaluated in the ball burial test. Voluntary alcoholization with 10% ethyl alcohol solution in a two-bottle test was employed. Level of progesterone in blood plasma was determined by enzyme- immune analyses.

RESULTS: Changes in the level of progesterone in blood plasma in MD and control group of animals were detected. In the test of two bottles 10% of ethanol solution presented on days 2 and 3, statistically significant differences in consumption were determined in contrast to the control group. In the test of balloon diapering, MD group of animals showed a statistically proved significant increase in compulsiveness both before the beginning of voluntary alcoholization and on day 3 from the start.

CONCLUSIONS: The increase in compulsivity and voluntary ethanol consumption was significantly higher in the MD group, that is comparable to the increased level in blood plasma progesterone samples.

Keywords: psychogenic stress; maternal deprivation; alcoholization; progesterone.

To cite this article:

Purveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, Nekrasova AS, Brus TV, Lebedev AA, Lavrov NV, Podrezova AV, Glushakov RI, Shabanov PD. 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>

Received: 21.02.2023

Accepted: 21.03.2023

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воздействие острого и/или хронического стресса способствует возникновению различных нарушений или субклинических изменений со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем, что проявляется прежде всего в изменениях психоэмоциональной сферы, а также повышаются риски развития различных форм зависимости [1]. В данный момент существует несколько моделей стрессового воздействия на организм новорожденных модельных животных [2]. Наиболее интересные из представленных моделей — это модель материнского пренебрежения и модель депривации новорожденных крысят от матери на определенный период времени [3].

Уход со стороны матери в раннем возрасте влияет на эндокринную функцию и репродуктивное развитие путем программирования функций гипоталамо-гипофизарно-гонадной (HPG) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (HPA) осей [4].

У грызунов уход со стороны матери включает множество компонентов, включающих в себя следующие паттерны поведения: вылизывание, кормление, инкубация и извлечение крысят [5]. Материнская забота также влияет на сроки достижения репродуктивной зрелости у крыс [6]. Раскрытие влагалища — показатель полового созревания самок у крыс — так же происходит раньше у самок с низким уровнем материнского ухода в сравнении с самками с высоким уровнем ухода, что, вероятнее всего, связано со зрелостью гипоталамических структур, ответственных за синтез белка киспептина, регулирующего механизмы полового созревания [7]. Если корреляционные взаимоотношения между программированием репродуктивного развития, особенностями функционирования эндокринной функции у самок крыс и материнским уходом в раннем возрасте описаны в независимых друг от друга исследованиях, то о влиянии данных факторов на эндокринную функцию самцов данные крайне скудные. Представляет интерес и то, что чувствительность к этанолу в значительной степени модулируется эндогенными уровнями стероидов, включая кортикостерон и половые стероиды, например тестостерон, прогестерон и его метаболит аллопрегнанолон [8].

Снотворные, противосудорожные и седативные эффекты, вызванные этанолом, коррелируют с уровнями аллопрегнанолона в головном мозге, вызванными этанолом [9, 10]. Исследования как на людях, так и на грызунах сообщают, что тестостерон может влиять на чувствительность к гипнозу, вызванному этанолом, и потреблению этанола [11].

Таким образом, изменение эндогенных уровней мужского прогестерона, тестостерона и кортикостерона может быть механизмом, с помощью которого материнская забота модулирует чувствительность к гипнозу, вызванному этанолом.

У людей трудности раннего возраста, особенно в течение первых нескольких лет жизни, связаны с ранним началом проблемного употребления алкоголя в подростковом возрасте, а также с алкогольной зависимостью в раннем взрослом возрасте [12].

Расстройства психики, связанные с чрезмерным употреблением алкоголя, представляют собой хронические, рецидивирующие расстройства, характеризующиеся компульсивным употреблением алкоголя, потерей контроля над его потреблением и наличием негативных эмоциональных состояний во время воздержания [13–15].

Нейрохимический механизм действия этанола и отчасти нейростероидов на центральную нервную систему заключается главным образом за счет потенцирования функций рецепторов γ -аминоасляной кислоты типа A (GABA_A) [16]. ГАМКергическая система служит основным медиатором быстрого торможения в центральной нервной системе. Полностью функциональный ГАМК-рецепторный комплекс является пентамерным и включает пять из 19 известных субъединиц; α (1–6), β (1–3), γ (1–3), δ , ϵ , ρ и θ (1–3). Состав субъединиц ГАМК-рецепторного комплекса может определять различные характеристики рецептора, такие как его расположение в мозге, клеточная локализация (синаптическая или экстраинаптическая), физиологические функции (фазическое или тоническое ингибирование), а также его кинетические и фармакологические свойства (агонист и антагонисты) [17, 18].

Цель — проанализировать влияние материнской депривации на добровольное потребление алкоголя половозрелым потомством и определение степени выраженности компульсивного поведения у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этические правила и нормы

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006), и одобрена локальным этическим комитетом. Каждая группа животных находилась в условиях содержания по 4–6 однополых особей в группе и имела доступ к воде и пище *ad libitum*. План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Общий дизайн экспериментального исследования

Исследование представляет собой двухэтапное экспериментальное наблюдение, в котором на первом этапе проводили спаривание лабораторных животных

для получения потомства, на втором — воспроизводили модель материнской депривации на потомстве мужского пола с последующим тестированием лабораторных животных. После выведения животных из эксперимента определяли уровень гормонов.

Получение потомства

На первом этапе работы было получено 10 половозрелых крыс-самок линии Вистар с массой тела на начало эксперимента 270 ± 20 г из питомника лабораторных животных филиала ИБХ РАН в г. Пущино (Московская обл.). После прохождения двухнедельного карантина к самкам в фазу эструса на сутки подсаживали самца. Процедуру повторяли до тех пор, пока не обнаруживали сперматозоиды в вагинальных мазках, этот день принимался за нулевой день (0) беременности. Далее самок рассаживали в индивидуальные пластиковые контейнеры при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C.

Моделирование материнской депривации (MD)

Во второй этап работы было включено потомство P1 только мужского пола. После родов проводили подсчет, взвешивание крысят и их половую дифференцировку, при этом оценивали общее состояние новорожденных, их подвижность, окраску кожных покровов. Непосредственно в работу было включено 30 крысят-самцов. Выводок со 2-го по 12-й день постнатального периода ежедневно подвергали депривации от матери (MD) на 3 ч. В это время крысят помещали в индивидуальные пластиковые контейнеры во избежание контакта друг с другом, присваивали индивидуальный номер и наносили его на кожный покров крысенка. По завершении сеанса депривации выводок возвращали в домашнюю клетку [1]. По окончании депривации были сформированы две экспериментальные группы животных: контрольная группа без MD (Control) и экспериментальная группа с MD, по 15 крыс в каждой группе (см. таблицу).

Рандомизацию проводили методом закрытых конвертов в соотношении 1 : 1 на опытную и контрольную группы.

Тест закапывания шариков (Marble test)

На 90-й день постнатального периода животные были исследованы в тесте для количественной оценки тревожности, обсессивно-компульсивного или повторяющегося поведения у грызунов. В клетку размерами $20 \times 25 \times 17$ см насыпали древесные опилки слоем 5 см, сверху равномерно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 мин. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза [19].

Тест «двух бутылок»

Поскольку вкус — это преобладающий компонент пищевого поведения, тест с двумя бутылками обеспечивает широкую меру вкусовой чувствительности, то есть является ли исследуемая жидкость предпочтительнее воды. В нашей работе мы применяли 2-часовой тест.

В первом тесте исследуемым животным предоставляли бутылку с водой и бутылку с 10 % раствором этанола. Каждое животное содержалось индивидуально и имело доступ к бутылкам с жидкостями. Поилки оставались на месте в течение 2 ч, после регистрировался объем жидкости. Во избежание формирования реакции предпочтения поилки с водой и спиртом меняли местами через 1 ч, после чего регистрировался объем жидкости (рис. 1).

Иммуноферментный анализ

Забор крови осуществляли сразу после декапитации путем непосредственного изъятия из зияющих сосудов шеи в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Далее кровь центрифугировали в лабораторной клинической центрифуге ОПн-3.02 (Дастан, Россия) в течение

Таблица. Характеристика экспериментальных групп животных

Условный порядковый номер самки	Общее количество потомства	Пол потомства		Потомство, включенное в дальнейшее исследование
		♀	♂	
1	11	5	6	3
2	9	3	6	3
3	8	5	3	3
4	10	4	6	3
5	9	2	7	2
6	8	4	4	4
7	10	2	8	2
8	6	1	5	1
9	11	6	5	4
10	13	6	7	5

15 мин при скорости 3000 об/мин для получения плазмы с дальнейшим ее замораживанием в морозильной камере при температуре -20°C . Исследование уровня гормонов проводили методом иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов для количественного иммуноферментного определения пролактина и свободного тироксина в сыворотке крови «СтероидИФА-прогестерон» (АлкорБио, Россия).

Статистическая обработка

Методы описательной статистики включали в себя оценку средней (M), стандартную ошибку среднего (SE) и среднеквадратичной ошибки (m). Полученные данные анализировали с использованием пакета статистических программ GraphPad PRISM 6.0. Различия в показателях обмена моноаминов в структурах мозга оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам статистического анализа мы видим, что количество шариков, закопанных более чем на 2/3 у животных этой экспериментальной группы, на 50 % больше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Тенденция к увеличению компульсивного поведения в данном тесте наблюдалась и на 3-й день добровольной алкоголизации и составляла уже 100 % результатов контрольной группы животных, что также было подтверждено результатами статистического анализа ($p < 0,05$). Достоверных статистических отличий между показателями до начала и на 3-й день добровольной алкоголизации обнаружено не было, однако прослеживается тенденция к повышению компульсивности в поведении животных (рис. 2).

Реакция потребления этанола в тесте «двух бутылок» воспроизводит физиологический путь потребления спирта. Наш эксперимент состоял из двух этапов, задача первого этапа состояла в том, чтобы определить степень компульсивности у животных, переживших психотравмирующее событие в раннем онтогенезе, по сравнению с интактной группой животных. Задача же второго этапа — выявление индивидуальной чувствительности крыс к подкрепляющему действию предпочитаемой концентрации спирта в группах животных, подвергшихся MD со 2-го по 12-й день постнатального периода, и животных контрольной (интактной) группы.

Потребление 10 % раствора этилового спирта в тесте предпочтения двух бутылок проводили на 1, 3 и 7-й день исследования.

Результаты добровольной алкоголизации на 1-й день исследования статистически значимых отличий

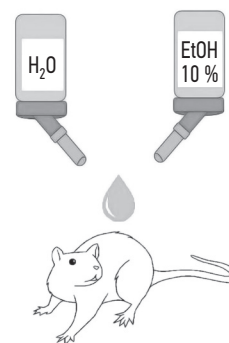


Рис. 1. Тест «двух бутылок»

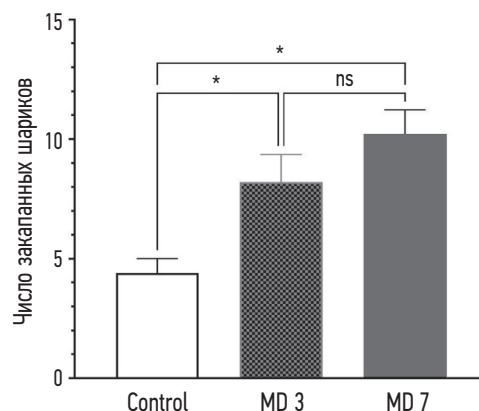


Рис. 2. Влияние материнской депривации и добровольной алкоголизации на компульсивное поведение в тесте закапывания шариков. * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем. MD 3, MD 7 — 3-й и 7-й дни депривации от матерей; ns — не достоверно ($p > 0,05$)

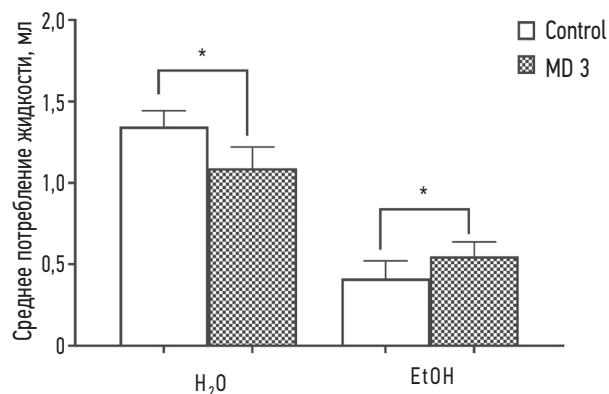


Рис. 3. Объем потребляемой жидкости в экспериментальной и контрольной группах животных на 3-й день исследования. * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем

в потреблении 10 % раствора этанола и воды у группы контроля и стрессированных крыс не наблюдалось.

Далее уже на 3-й день эксперимента нами были получены достоверные различия ($p < 0,05$) в объемах потребляемой жидкости. В группе животных, подвергшихся MD, объем потребляемого 10 % раствора этанола за период наблюдения составил $0,57 \pm 0,065$ мл, что достоверно отличается от добровольного потребления 10 % раствора этанола животными контрольной (интактной) группы $0,41 \pm 0,10$ мл, $p < 0,05$ (рис. 3).

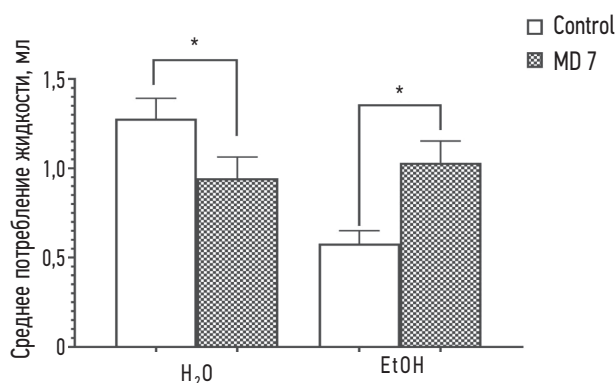


Рис. 4. Объем потребляемой жидкости в экспериментальной и контрольной группах животных на 7-й день исследования. * $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем

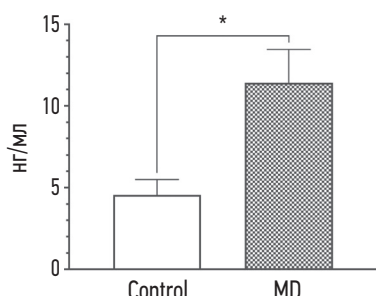


Рис. 5. Влияние стресса материнской депривации на концентрацию прогестерона в плазме крови. * $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем

Спустя неделю наблюдений нами было обнаружено, что объем выпитого раствора этанола в группе животных, подвергшихся MD, уже составил $1,6 \pm 0,12$ мл, тогда как у контрольной (интактной) группы $0,57 \pm 0,07$ мл, $p < 0,05$ (рис. 4).

Статически достоверные различия ($p \leq 0,05$) нами были обнаружены по результатам иммуноферментного анализа крови животных. Наблюдались значительные эффекты материнской депривации на увеличение в концентрации прогестерона в плазме по отношению к животным из контрольной группы животных (рис. 5).

Результаты настоящего исследования показали, что изначально у животных, переживших действие психотравмирующего события в раннем онтогенезе, более выражено тревожное и компульсивное поведение в тесте закапывания шариков, до начала добровольной алкоголизации.

В настоящем исследовании мы показали, как стресс материнской депривации приводит к повышению содержания прогестерона в плазме крови, а также к повышению компульсивного поведения у модельных животных, как ранний стресс может влиять на повышение добровольного потребления 10 % раствора этанола у крыс.

Мы предположили, что низкий уровень материнской заботы приведет к увеличению добровольного потребления этанола у подростков. Это может быть связано

с различиями в уровнях гонадных гормонов в плазме и экспрессии субъединиц рецептора $GABA_A$, поскольку установлено, что на них влияет материнская забота в ранний неонатальный период [20].

Следовательно, при измерении базового уровня прогестерона в плазме крови у животных, участвовавших в эксперименте, были зафиксированы более высокие уровни прогестерона, возможно, влияющие на экспрессию субъединицы $GABA_A$ в ткани головного мозга и способствующие повышению чувствительности к депрессогенному действию этанола. Ключевой особенностью эндокринной реакции на стресс является повышенная секреция кортикостерона из коры надпочечников в кровотоке. В условиях отсутствия стресса концентрация циркулирующего прогестерона у женщин выше, чем у мужчин. Однако после воздействия стресса циркулирующие концентрации прогестерона увеличились у обоих полов, со значительно большей реакцией у самок. Стресс также привел к повышению уровня прогестерона у обоих полов в структурах головного мозга у экспериментальных животных [21].

В ряде исследований обнаружена положительная корреляция между концентрациями прогестерона в циркулирующей крови и концентрациями прогестерона в структурах головного мозга, это может указывать на то, что источником нейпрогестерона в мозге является надпочечниковый прогестерон с периферии [22]. Прогестерон опосредуют быстрые негеномные эффекты косвенно через их нижестоящие нейроактивные метаболиты, такие как аллопрегнанонон, который действует как аллостерический модулятор активности рецептора $GABA_A$ для усиления ингибирующей нейротрансмиссии $GABA$.

Хронический стресс материнской сепарации в раннем возрасте был связан с изменениями в развитии и становлении нескольких нейромедиаторных систем, участвующих в реакции на стресс. Так, в ряде исследований показано, что материнская депривация значительно влияет на развитие дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической систем, которые, как известно, участвуют в воздействии алкоголя и уязвимости [23].

Существуют также литературные данные о нарушении в эндогенной каннабиноидной системе, как следствие воздействия хронического стресса в период активного нейрогенеза структур головного мозга. Система эндоканнабиноидов, по-видимому, представляет особый интерес в контексте настоящего исследования, поскольку она была предложена в качестве одного из основных механизмов употребления и злоупотребления алкоголем и, совсем недавно, в качестве предполагаемого кандидата на склонность к употреблению алкоголя, наблюдаемую у животных, подвергнутых определенным протоколам о разлуке с матерью [24, 25].

По данным литературы о влиянии онтогенетических изменений на функции головного мозга, неполное созревание нейронных систем, регулирующих эмоциональное

и тормозное поведение, отражает поведенческий фенотип подросткового возраста [26]. Десятилетия исследований свидетельствуют о влиянии нарушений ухода за новорожденными у грызунов на поведенческие и нейробиологические результаты во взрослом возрасте. Необходимо лучшее понимание изменений в определенных генах или нейроэндокринных мишенях.

Нами продемонстрировано, что периодичность в предоставлении алкоголя соответствует повышению компульсивного поведения, а следовательно, повышению добровольного потребления этанола в течение следующих сеансов. Эти данные иллюстрируют компульсивную реакцию потребления у пьющих этанол крыс, что не наблюдается у интактных животных [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе было установлено, что воздействие хронического стресса депривации от материи со 2-х по 12-е сутки постнатального периода способствует повышению компульсивного поведения в тесте закапывания шариков в сравнении с интактными животными. У этих экспериментальных животных также наблюдается повышенное содержание прогестерона в плазме крови, что может свидетельствовать о стрессо-протективном эффекте нейрометаболитов прогестерона, таких как аллопрегнанолон, что способствует повышению пластичности структур головного мозга. Наблюдается взаимосвязь с повышением компульсивности в поведении животных, переживших психотравмирующее событие в период раннего онтогенеза и добровольным потреблением 10 % раствора этанола. Значимые статистические изменения наблюдались уже со 2-го дня представления алкоголя. На 3-й день представления этанола наблюдается и максимальное количество потребленного этанола, и максимальное количество закопанных шариков, отражая отсроченное развитие тревожного состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37.
2. Деданишвили Н.С., Дегтярева Е.В., Помигалова А.М. Анализ различных моделей когнитивных нарушений у крыс // Forcipe. 2022. Т. 5, № S3. С. 888–889.
3. Пурвеев С.С., Брус Т.В., Деданишвили Н.С., и др. Исследование поведенческой активности у взрослых крыс, подвергшихся стрессовому воздействию в раннем постнатальном периоде // Forcipe. 2022. Т. 5, № S2. С. 433–434.

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: С.С. Пурвеев, М.С. Некрасов, Н.С. Деданишвили, А.С. Некрасова, Т.В. Брус, Н.В. Лавров, А.В. Подрезова, Р.И. Глушаков — написание статьи, анализ данных; А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2022-0004 Минобрнауки России.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (№ 10 от 12.10.2020).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: S.S. Purveev, M.S. Nekrasov, N.S. Dedanishvili, A.S. Nekrasova, T.V. Brus, N.V. Lavrov, A.V. Podrezova, R.I. Glushakov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.A. Lebedev, P.D. Shabanov P.D. — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was supported by State Programme No. FGWG-2022-0004, Ministry of Science and High Education of Russia.

Ethical committee. The investigation was approved by Local Ethic Committee of Institute of Experimental Medicine (Protocol No. 10, 12.10.2020)

4. Cameron N.M. Maternal programming of reproductive function and behavior in the female rat // Front Evol Neurosci. 2011 Vol. 3. P. 10. DOI: 10.3389/fnevo.2011.00010
5. Stern J.M. Somatosensation and maternal care in Norway rats // Advances in the Study of Behavior. 1996. Vol. 25. P. 243–294. DOI: 10.1016/s0065-3454(08)60335-6
6. Magarramova L.A., Tissen I.Y., Blazhenko A.A., et al. Kisspeptin is Testosterone independent regulator of Sexual Motivation in Male Rats // Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences. 2022. Vol. 10, No 1. P. 131–134. DOI: 10.18006/2022.10(1).131.134
7. Borrow A.P., Levy M.J., Soehngen E.P., et al. Perinatal testosterone exposure and maternal care effects on the female rat's devel-

opment and sexual behaviour // *J Neuroendocrinol.* 2013. Vol. 25, No. 6. P. 528–536. DOI: 10.1111/jne.12035

8. Helms C.M., Rossi D.J., Grant K.A. Neurosteroid influences on sensitivity to ethanol // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012. Vol. 3. P. 10. DOI: 10.3389/fendo.2012.00010

9. Amorim J.P., Chuffa L.G., Teixeira G.R., et al. Variations in maternal care alter corticosterone and 17beta-estradiol levels, estrous cycle and folliculo-genesis and stimulate the expression of estrogen receptors alpha and beta in the ovaries of UCh rats // *Reprod Biol Endocrinol.* 2011. Vol. 9. P. 160. DOI: 10.1186/1477-7827-9-160

10. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С., и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс // *Наркология.* 2020. Т. 19, № 5. С. 38–43. DOI 10.25557/1682-8313.2020.05.38-43

11. Carroll H.A., Lustyk M.K., Larimer M.E. The relationship between alcohol consumption and menstrual cycle: A review of the literature // *Arch Womens Ment Health.* 2015. Vol. 18, No. 6. P. 773–781. DOI: 10.1007/s00737-015-0568-2

12. Enoch M-A. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence // *Psychopharmacology (Berl).* 2010. Vol. 214, No. 1. P. 17–31. DOI: 10.1007/s00213-010-1916-6

13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2013. 947 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596

14. Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Деданишвили Н.С., и др. Ранняя сепарация от матери как фактор риска развития алкоголизма // *Forcipe.* 2022. Т. 5, № S2. С. 435–436.

15. Тапильская Н.И., Некрасов М.С., Крихели И.О., и др. Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения // *Гинекология.* 2021. Т. 23, № 4. С. 346–353. DOI 10.26442/20795696.2021.4.201091

16. Kumar S., Porcu P., Werner D.F., et al. The role of Gaba(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: A Decade of Progress // *Psychopharmacology (Berl).* 2009. Vol. 205, No. 4. P. 529–564. DOI: 10.1007/s00213-009-1562-z

17. Ngo D-H., Vo T.S. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid // *Molecules.* 2019. Vol. 24, No. 15. P. 2678. DOI: 10.3390/molecules24152678

18. Oketch-Rabah H.A., Madden E.F., Roe A.L., et al. United states pharmacopeia (USP) Safety Review of gamma-aminobutyric acid (GABA) // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, No. 8. P. 2742. DOI: 10.3390/nu13082742

19. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // *Вопросы наркологии.* 2020. № 4. С. 24–44. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

20. Cameron N., Del Corpo A., Diorio J., et al. Maternal programming of sexual behavior and hypothalamic-pituitary-gonadal function in the female rat // *PLoS ONE.* 2008. Vol. 3, No. 5. P. e2210. DOI: 10.1371/journal.pone.0002210

21. Islas-Preciado D., Ugalde-Fuentes G., Sollozo-Dupont I., et al. Anxiety-like behavior and GABAAR/BDZ binding site response to progesterone withdrawal in a stress-vulnerable strain, the Wistar Kyoto Rats // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23, No. 13. P. 7259. DOI: 10.3390/ijms23137259

22. Uppari N.P., Joseph V., Bairam A. Inhibitory respiratory responses to progesterone and allopregnanolone in newborn rats chronically treated with caffeine // *J Physiol.* 2015. Vol. 594, No. 2. P. 373–389. DOI: 10.1113/jp270914

23. Llorente R., O'Shea E., Gutierrez-Lopez M.D., et al. Sex-dependent maternal deprivation effects on brain monoamine content in adolescent rats // *Neurosci Lett.* 2010. Vol. 479, No. 2. P. 112–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.039

24. Marco E.M., Valero M., de la Serna O., et al. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats // *Neuropharmacology.* 2013. Vol. 68. P. 223–231. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.08.014

25. Romano-López A., Méndez-Díaz M., Ruiz-Contreras A.E., et al. Maternal separation and proclivity for ethanol intake: a potential role of the endocannabinoid system in rats // *Neuroscience.* 2012. Vol. 223. P. 296–304. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.07.071

26. Giuliano C., Peña-Oliver Y., Goodlett C.R., et al. Evidence for a Long-Lasting Compulsive Alcohol Seeking Phenotype in Rats // *Neuropsychopharmacology.* 2018. Vol. 43, No. 4. P. 728–738. DOI: 10.1038/npp.2017.105

27. Darevsky D., Gill M.T., Vitale K.R., et al. Drinking despite adversity: behavioral evidence for a head down and push strategy of conflict-resistant alcohol drinking in rats // *Addict Biol.* 2018. Vol. 24, No. 3. P. 426–37. DOI: 10.1111/adb.12608

REFERENCES

1. 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. (In Russ.)

2. Dedanishvili NS, Degtyareva EV, Pomigalova AM. Analiz razlichnykh modelei kognitivnykh narushenii u kryс. *Forcipe.* 2022;5(3):888–889. (In Russ.)

3. Pyurveev SS, Brus TV, Dedanishvili NS, et al. Issledovanie povedencheskoi aktivnosti u vzroslykh kryс, podverghshikhsya stressovomu vozdeistviyu v rannem postnatalnom periode. *Forcipe.* 2022;5(S2):433–434. (In Russ.)

4. Cameron NM. Maternal programming of reproductive function and behavior in the female rat. *Front Evol Neurosci.* 2011;3:10. DOI: 10.3389/fnevo.2011.00010

5. Stern JM. Somatosensation and maternal care in Norway rats. *Advances in the Study of Behavior.* 1996;25:243–294. DOI: 10.1016/s0065-3454(08)60335-6

6. Magarramova LA, Tissen IY, Blazhenko AA, et al. Kisspeptin is Testosterone independent regulator of Sexual Motivation in Male Rats. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences.* 2022;10(1):131–134. DOI: 10.18006/2022.10(1).131.134

7. Borrow AP, Levy MJ, Soehngen EP, Cameron NM. Perinatal testosterone exposure and maternal care effects on the female rat's development and sexual behaviour. *J Neuroendocrinol.* 2013;25(6): 528–536. DOI: 10.1111/jne.12035

8. Helms CM, Rossi DJ, Grant KA. Neurosteroid influences on sensitivity to ethanol. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:10. DOI: 10.3389/fendo.2012.00010

9. Amorim JP, Chuffa LG, Teixeira GR, et al. Variations in maternal care alter corticosterone and 17beta-estradiol levels, estrous cycle and folliculo-genesis and stimulate the expression of estrogen receptors alpha and beta in the ovaries of UCh rats. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:160. DOI: 10.1186/1477-7827-9-160
10. Bychkov ER, Karpova IV, Kryukov AS, et al. Monoamines turnover in the nucleus accumbens and striatum during activation of positive and negative emotogenic zones of the lateral hypothalamus in rats. *Narcology*. 2020;19(5):38–43. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.05.38-43
11. Carroll HA, Lustyk MK, Larimer ME. The relationship between alcohol consumption and menstrual cycle: A review of the literature. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(6):773–781. DOI: 10.1007/s00737-015-0568-2
12. Enoch M-A. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;214(1):17–31. DOI: 10.1007/s00213-010-1916-6
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2013. 947 p. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
14. Purveev SS, Brus TV, Dedanishvili NS, et al. Rannyaya separatsiya ot materi kak faktor riska razvitiya alkogolizma. *Forcipe*. 2022;5(S2):435–436. (In Russ.)
15. Tapilskaya NI, Nekrasov MS, Krikheli IO, et al. Stress-protective effects of micronized progesterone in treatment of anxiety disorders in pregnant women after *in vitro* fertilisation. *Gynecology*. 2021;23(4):346–353. (In Russ.) DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201091
16. Kumar S, Porcu P, Werner DF, et al. The role of Gaba(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: A Decade of Progress. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(4):529–564. DOI: 10.1007/s00213-009-1562-z
17. Ngo D-H, Vo TS. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules*. 2019;24(15):2678. DOI: 10.3390/molecules24152678
18. Oketch-Rabah HA, Madden EF, Roe AL, et al. United states pharmacopeia (USP) Safety Review of gamma-aminobutyric acid (GABA). *Nutrients*. 2021;13(8):2742. DOI: 10.3390/nu13082742
19. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Questions of narcology*. 2020;(4):24–44. (In Russ.) DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24
20. Cameron N, Del Corpo A, Diorio J, et al. Maternal programming of sexual behavior and hypothalamic-pituitary-gonadal function in the female rat. *PLoS ONE*. 2008;3(5): e2210. DOI: 10.1371/journal.pone.0002210
21. Islas-Preciado D, Ugalde-Fuentes G, Sollozo-Dupont I, et al. Anxiety-like behavior and GABAAR/BDZ binding site response to progesterone withdrawal in a stress-vulnerable strain, the Wistar Kyoto Rats. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7259. DOI: 10.3390/ijms23137259
22. Uppari NP, Joseph V, Bairam A. Inhibitory respiratory responses to progesterone and allopregnanolone in newborn rats chronically treated with caffeine. *J Physiol*. 2015;594(2):373–389. DOI: 10.1113/jp270914
23. Llorente R, O'Shea E, Gutierrez-Lopez MD, et al. Sex-dependent maternal deprivation effects on brain monoamine content in adolescent rats. *Neurosci Lett*. 2010;479(2):112–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.039
24. Marco EM, Valero M, de la Serna O, et al. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*. 2013;68:223–231. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.08.014
25. Romano-López A, Méndez-Díaz M, Ruiz-Contreras AE, et al. Maternal separation and proclivity for ethanol intake: a potential role of the endocannabinoid system in rats. *Neuroscience*. 2012;223:296–304. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.07.071
26. Giuliano C, Peña-Oliver Y, Goodlett CR, et al. Evidence for a Long-Lasting Compulsive Alcohol Seeking Phenotype in Rats. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(4):728–738. DOI: 10.1038/npp.2017.105
27. Darevsky D, Gill MT, Vitale KR, et al. Drinking despite adversity: behavioral evidence for a head down and push strategy of conflict-resistant alcohol drinking in rats. *Addict Biol*. 2018;24(3):426–437. DOI: 10.1111/adb.12608

ОБ АВТОРАХ

Сарнг Саналович Пурвеев, научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Михаил Сергеевич Некрасов, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики; eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Николай Сергеевич Деданишвили, студент; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Альбина Сергеевна Некрасова, студентка; e-mail: binush@yandex.ru

Татьяна Викторовна Брус, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

AUTHORS' INFO

Sarng S. Purveev, junior research associate, Department of Neuropharmacology; assistant professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Mikhail S. Nekrasov, postgraduate student of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics; eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Nikolay S. Dedanishvili, student; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Albina S. Nekrasova, student; e-mail: binush@yandex.ru

Tatyana V. Brus, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Никанор Васильевич Лавров, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-9160>; eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: nikanlavr@rambler.ru

Александра Викторовна Подрезова, студентка; e-mail: podrezane@yandex.ru

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; e-mail: glushakovruslan@gmail.com

***Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Andrei A. Lebedev, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Nicanor V. Lavrov, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of pharmacology with a course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-9160>; eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: nikanlavr@rambler.ru

Aleksandra V. Podrezova, student; e-mail: podrezane@yandex.ru

Ruslan I. Glushakov, Dr. Med. Sci., assistant professor of the Department of pharmacology with the course of clinical pharmacology and pharmacoeconomics; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor and head of the Department of Neuropharmacology; address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru