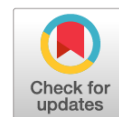


УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF568121>

Научная статья



Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре

С.С. Пюрвеев^{1,2}, А.А. Лебедев¹, С.Г. Цикунов¹, И.В. Карпова¹, Е.Р. Бычков¹, П.Д. Шабанов¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Игровая зависимость (gambling) включает частые повторные эпизоды азартной игры, которые доминируют в ущерб социальным, профессиональным, материальным и семейным ценностям. Игровая зависимость часто сочетается с посттравматическим стрессовым расстройством.

Цель — изучение влияния стресса предъявления хищника на проявления игровой зависимости на животной модели в тесте вероятности и величины подкрепления в Iowa Gambling task и обмен моноаминов в префронтальной коре головного мозга у крыс.

Материалы и методы. Крыс обучали в тесте вероятности и величины подкрепления Iowa Gambling task в 3-лучевом лабиринте. Каждая побежка в рукаве 1 лабиринта подкреплялась 1 семенем подсолнуха, каждая вторая побежка в рукаве 2 — 2 семенами, каждая третья побежка в рукаве 3 — 3 семенами. Соответственно, половина заходов в рукав 2 и 2/3 заходов в рукав 3 оставались без поощрения. После обучения животных помещали в террариум к тигровому питону, где одно из них становилось жертвой его пищевых потребностей. На 14-й день после предъявления хищника определяли обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре головного мозга с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. Показано снижение содержания метаболита дофамина диоксифенилуксусной кислоты и отношения содержания диоксифенилуксусной кислоты к содержанию дофамина в префронтальной коре. Обнаружено также снижение содержания серотонина, его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты и отношения содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты к содержанию серотонина в префронтальной коре у крыс после контакта с хищником. При этом предъявление хищника вызывало у крыс значительные изменения в поведении, повышая импульсивность в принятии выбора в тесте вероятности и величины подкрепления в Iowa Gambling task. Острый витальный стресс предъявления хищника повышал число побегов в третий рукав лабиринта, что говорит о проявлении у животных более рискованного поведения, наблюдающегося в ситуации выбора подкрепления разной силы и вероятности.

Заключение. На модели у животных показано, что в основе патологической зависимости от азартных игр и неадекватного принятия решений, вызванных посттравматическим стрессовым расстройством, лежит истощение дофаминергической и серотонинергической систем префронтальной коры головного мозга.

Ключевые слова: стресс; посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР); игровая зависимость; дофамин; серотонин.

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Карпова И.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 4. С. 329–338. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF568121>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF568121>

Research Article

Psychic trauma causes increased impulsivity in a model of gambling addiction by altering dopamine and serotonin metabolism in the prefrontal cortex

Sarng S. Pureveev^{1, 2}, Andrei A. Lebedev¹, Sergey G. Tsikunov¹, Inessa V. Karpova¹, Evgeny R. Bychkov¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Gambling addiction (gambling) involves frequently repeated episodes of gambling that are detrimental to social, professional, material, and family values. Gambling addiction is often combined with posttraumatic stress disorder.

AIM: This study aimed to examine the effect of predator presentation stress on the manifestations of gambling addiction in an animal model in a test of probability and magnitude of reinforcement in the Iowa gambling task and monoamine metabolism in the prefrontal cortex of rats.

MATERIALS AND METHODS: Rats were trained in a test of probability and magnitude of reinforcement in the Iowa gambling task in a 3-beam maze. Each run in arm 1 of the maze was reinforced with one sunflower seed, each second run in arm 2 with two seeds, and each third run in arm 3 with three seeds. Correspondingly, half of the runs in arm 2 and 2/3 of the runs in arm 3 were left unreinforced. After training, the animals were placed in a terrarium with a tiger python, one of which was victimized for its food requirements. On day 14 after predator presentation, dopamine and serotonin metabolism in the prefrontal cortex was determined using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection.

RESULTS: The levels of the dopamine metabolite dioxyphenylacetic acid and the ratio of dioxyphenylacetic acid to dopamine in the prefrontal cortex decreased. The levels of serotonin, its metabolite 5-hydroxyindoleacetic acid, and the ratio of 5-hydroxyindoleacetic acid to serotonin in the prefrontal cortex were also decreased in rats after exposure to a predator. Moreover, predator presentation induced significant behavioral changes in rats, increasing impulsivity in making choices in a test of probability and magnitude of reinforcement in the Iowa gambling task. The acute vital stress of predator presentation increased the number of escapes to arm 3 of the maze, suggesting that the animals exhibited more risky behavior when choosing reinforcements of different strengths and probability.

CONCLUSIONS: The animal model showed that the depletion of the dopaminergic and serotonergic systems of the prefrontal cortex underlies pathological gambling addiction and inadequate decision-making caused by posttraumatic stress disorder.

Keywords: stress; posttraumatic stress disorder (PTSD); gambling addiction; dopamine; serotonin.

To cite this article

Pureveev SS, Lebedev AA, Tsikunov SG, Karpova IV, Bychkov ER, Shabanov PD. Psychic trauma causes increased impulsivity in a model of gambling addiction by altering dopamine and serotonin metabolism in the prefrontal cortex. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):329–338. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF568121>

Received: 08.08.2023

Accepted: 30.11.2023

Published: 29.12.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Игровая зависимость (gambling, гэмблинг) включает частые повторные эпизоды азартной игры, которые доминируют в ущерб социальным, профессиональным, материальным и семейным ценностям [1]. Игровая зависимость часто сочетается с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [2]. Эти состояния могут иметь общую этиологию или возникать в ответ на схожие предшествующие факторы окружающей среды. Азартные игры дают психологическую разрядку и позволяют избежать симптомов, связанных с ПТСР [3]. Неконтролируемые приступы игромании могут быть формами избегания переживаний при преодолении таких симптомов ПТСР, как компульсивные и импульсивные расстройства поведения [4]. Игромания может стать способом избежать негативных эмоций и напряжения, вызванных травматическим опытом. В свою очередь, чрезмерное увлечение играми может привести к ухудшению психического и физического здоровья, что усугубляет симптомы ПТСР.

ПТСР — это психическое и поведенческое расстройство, которое может возникать в результате воздействия сверхсильного травмирующего события, как например, боевые действия, техногенные катастрофы, дорожно-транспортные происшествия, сексуальное насилие, жестокое обращение с детьми, насилие в семье или другие угрозы жизни человека (Национальный институт психического здоровья, 2017). Распространенность ПТСР колеблется от 1 до 12 % в общей популяции и достигает 30 % у населения, подвергшегося влиянию чрезвычайных ситуаций [5].

Население, особенно подверженное развитию игровой зависимости, отчасти из-за повышенного риска ПТСР, связанного с воздействием сверхсильного стрессора, — это военнослужащие. Игровая зависимость у лиц, получивших боевой опыт, недостаточно изучена по сравнению с другими нарушениями психического здоровья [6]. Показано, что вероятность развития гэмблинга у военнослужащих выше по сравнению с общей популяцией в целом [7], а статус военнослужащего может быть значительным фактором риска [8].

Реактивность к действию стрессоров, как было показано, связана с активностью дофаминергической, норадренергической и серотонинергической системами мозга [9].

Для понимания патофизиологии ПТСР был разработан ряд моделей на животных, и каждая из них имитировала определенное его проявление [10]. В нашей работе мы использовали модель воздействия предъявления хищника, поскольку оно является более естественным для наших модельных организмов (крысы). Модель вызывает поведенческие, молекулярные и физиологические изменения, которые повторяют многие из тех же изменений, наблюдаемых у пациентов с ПТСР [11].

В изучении игровой зависимости авторы предложили разделить сложную структуру игровой зависимости

человека на следующие подтипы: импульсивный, компульсивный и аддиктивный. Для исследования импульсивного компонента игровой зависимости у человека в настоящее время используется тест IOWA Gambling task. Конструкция теста включает в себя непредсказуемость последствий выбора и необходимость применения поведенческих навыков, чтобы максимизировать прибыль в долгосрочной перспективе. В последнее время были разработаны животные модели теста IOWA. Эти модели в основном дополняют друг друга, но имеют свои особенности [12].

Вентромедиальная префронтальная кора человека традиционно ассоциируется с принятием решений в условиях риска. Согласно данным нейровизуализации лица с меньшим объемом вентромедиальной префронтальной коры характеризовались большей склонностью к азартным играм с высоким риском и стремлением к выигрышу [13, 14].

Цель — изучение влияния стресса предъявления хищника на проявления игровой зависимости в тесте вероятности и величины подкрепления IOWA Gambling task и обмен моноаминов в префронтальной коре головного мозга у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе было использовано 40 крыс-самцов линии Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область).

Моделирование стресса предъявления хищника

Животных помещали в террариум к тигровому питону, где одно из них становилось жертвой пищевых потребностей хищника. Пережившие гибель партнера животные далее находились в террариуме за прозрачной перегородкой в течение 30–40 мин. Во время нанесения психической травмы у крыс фиксировали выраженные реакции страха, проявившиеся у животных в виде таких поведенческих актов, как «фризинг», сбивания в кучи, вертикальные стойки, продолжительный и измененный груминг. Отдельные животные могли осуществлять ажитированное бесконтрольное перемещение по террариуму. Контрольная группа крыс не подвергалась стрессорному воздействию ($n = 10$).

IOWA Gambling Task, тест вероятности и величины подкрепления

До предъявления хищника крыс обучали в тесте вероятности и величины подкрепления. Установка состояла из двух частей: стартовой камеры размерами 35 × 50 × 35 см и трех рукавов размерами 50 × 15 × 35 см. В конце каждого рукава лабиринта располагалась автоматическая кормушка. Перед тем как запустить крысу в лабиринт в каждом рукаве было предусмотрено пищевое подкрепление. Следующая подача

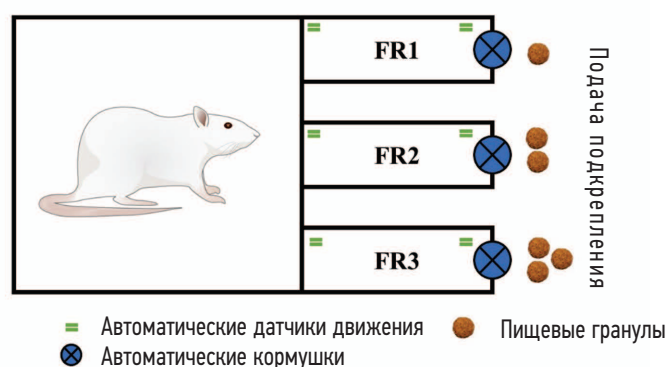


Рис. 1. Схема установки теста вероятности и величины подкрепления
Fig. 1. Schematic of setting the probability test and reinforcement value



Рис. 2. Головной мозг крысы и область исследования
Fig. 2. Rat brain and study area

корма происходила, когда крыса покидала рукав и возвращалась в стартовую камеру. Животное каждый день помещали на стартовую площадку и тестировали пробежки в течение 10 мин без подачи каких-либо световых или звуковых сигналов. Крыс содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях специальной диеты — кормили ежедневно, ограничивая время доступа к пище 4 ч, при свободном доступе к воде [12]. Соответственно, перед каждым тестированием выдерживалась пищевая депривация в течение 20 ч. Крыс в течение 3 нед. обучали побежкам в 3-лучевом лабиринте. При подготовке животных к основному эксперименту использовали тренировочный режим выдачи. В начале тренировочного периода при каждом выборе рукава 1 крыса получала 1 семя подсолнечника. При каждом выборе рукава 2 — 2 семя, и при каждом выборе рукава 3 — 3. Этот период обучения длился 5 дней. Следующие два дня животных не тестировали и в первый день животные не ограничивались в доступе к пище, а на второй день выдерживалась 20-часовая пищевая депривация при свободном доступе к воде [15, 16].

На следующем этапе обучения устанавливали подачу подкрепления, принятую в основном эксперименте, изменялся при этом режим подкрепления. В кормушке 1 подавали одно семя подсолнечника в режиме FR1-1 (то есть каждая побежка в рукаве 1 лабиринта подкреплялась пищей), в кормушке 2 — 2 штуки в режиме FR2-2 (то есть каждая вторая побежка в рукаве 2 подкреплялась пищей), в кормушке 3 — 3 штуки в режиме FR3-3 (то есть каждая третья побежка в рукаве 3 подкреплялась пищей) [17]. К экспериментам с хищником приступали на следующий день после обучения в лабиринте (рис. 1).

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД)

Эвтаназию животных выполняли путем декапитации на 14-й день после предъявления хищника и непосредственно на следующий день после тестирования импульсивности в поведении. Показано, что изменения обмена моноаминов развиваются постепенно после предъявления

хищника. На 14-й день наблюдается снижение их активности в структурах мозга, отражая развитие депрессивно-подобных состояний и посттравматического стрессорного расстройства [18]. Из коронарных срезов головного мозга на льду выделяли префронтальную кору. Образцы мозга крыс замораживали и хранили до хроматографического анализа при температуре -80°C . Образцы мозга гомогенизировали в 0,1 N HCl и центрифугировали при 14 000 g в течение 15 мин [19]. Содержание дофамина (ДА), его метаболитов диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), содержание 5-гидрокси-триптамина (серотонина, 5-ГТ), его метаболита 5-гидросиндоуксусной кислоты (5-ГИУК) определяли методом ВЭЖХ/ЭД на хроматографической системе Beckman Coulter с амперометрическим детектором LC-4C (BAS). Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга выражали в нг/мг ткани (рис. 2) [20].

Статистическую обработку производили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., США). Различия в показателях обмена моноаминов в структурах мозга оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-Way ANOVA) с использованием post-hoc критерия Бонферрони для сравнения значимости различий между группами. Предварительно проводилась проверка выборки на нормальность распределения (критерий Колмогорова – Смирнова). Удельный вес посещения рукавов в тесте вероятности и величины подкрепления оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе мы исследовали влияние стресса предъявление хищника на импульсивность в тесте величины и вероятности подкрепления.

У животных экспериментальной группы было обнаружено статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение посещения рукава 1 лабиринта, относительно группы

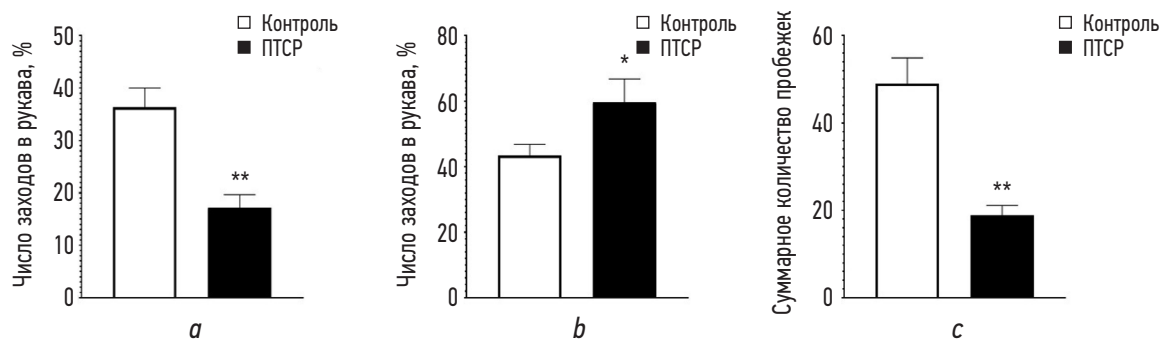


Рис. 3. Влияние стресса предъявления хищника на поведение крыс в ситуации выбора вероятности и силы пищевого подкрепления в трехлучевом лабиринте: *a* — удельный вес посещений первого рукава лабиринта; *b* — удельный вес посещений третьего рукава лабиринта; *c* — суммарное количество (*n*) пробежек в рукава. ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Fig. 3. Effect of predator presentation stress on the behavior of rats when choosing the probability and strength of food reinforcement in a three-arm maze: *a*, specific weight of visits to arm 1 of the maze; *b*, specific weight of visits to arm 3 of the maze; *c*, total number (*n*) of runs in the arms. ПТСР, post-traumatic stress disorder. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

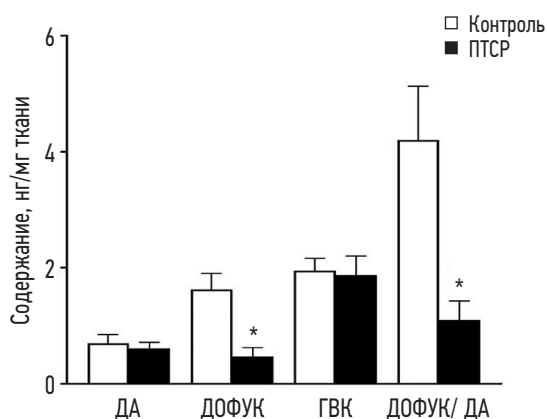


Рис. 4. Содержание дофамина и его метаболита ДОФУК в префронтальной коре мозга у интактного контроля и животных, переживших предъявление хищника. * $p < 0,05$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. ДА — дофамин, ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота, ГВК — гомованилиновая кислота

Fig. 4. Levels of dopamine and its metabolite DOPAC in the prefrontal cortex of intact control and animals that survived predator presentation. * $p < 0.05$, significant differences compared with the control group. ДА, dopamine; ДОФУК, dioxyphenylacetic acid; ГВК, homovanillic acid

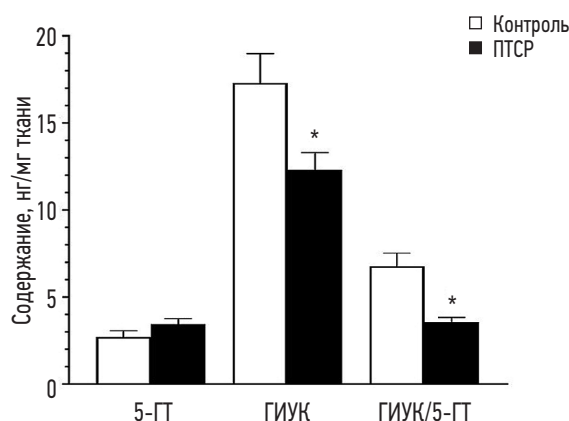


Рис. 5. Содержание серотонина и его метаболита 5-ГИУК в префронтальной коре мозга у интактных контрольных животных и у животных, переживших предъявление хищника. * $p < 0,05$ — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой. 5-ГТ — 5-гидрокситриптамин, серотонин, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота

Fig. 5. Levels of serotonin and its metabolite 5-HIAC in the prefrontal cortex of intact control animals and animals that survived predator presentation. * $p < 0.05$, significant differences compared with controls. 5-ГТ, 5-hydroxytryptamine, serotonin; 5-ГИУК, 5-hydroxyindoleacetic acid

контроля (рис. 3, *a*). Посещение животным этого рукава лабиринта гарантировало вознаграждение с высокой вероятностью (100 %), но с наименьшим пищевым подкреплением (1 семя подсолнечника). При этом наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа посещений рукава 3 лабиринта у животных, переживших психотравмирующее событие, относительно контрольной группы (рис. 3, *b*). Посещение животным этого рукава гарантировало вознаграждение с наименьшей вероятностью (33 %), но с наибольшим пищевым подкреплением (3 семени). Мы также обнаружили, что суммарное число посещений всех трех рукавов у экспериментальных крыс было в 2 раза ($p < 0,001$) ниже, чем этот показатель у контрольных крыс (рис. 3, *b*).

У крыс в префронтальной коре содержание ДОФУК после предъявления хищника снижалось с $1,54 \pm 0,31$ до $0,52 \pm 0,18$ нг/мг ткани ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс. Соотношение ДОФУК/ДА также снижалось после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных животных с $3,73 \pm 1,21$ до $1,10 \pm 0,33$ соответственно ($p < 0,05$) (рис. 4).

У крыс в префронтальной коре содержание 5-ГИУК снижалось с $17,29 \pm 1,68$ до $12,70 \pm 1,08$ нг/мг ткани ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, измеренными у интактных крыс. Показатель 5-ГИУК/5-ГТ также снижался после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных (интактных) животных с $6,75 \pm 0,77$ до $3,70 \pm 0,28$ соответственно ($p < 0,05$) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют, что однократное применение животной модели посттравматического стрессового расстройства предъявления хищника вызывает значительные изменения в поведении животных, повышая импульсивность в принятии выбора в тесте вероятности и величины подкрепления и изменяя обмен моноаминов в префронтальной коре головного мозга у крыс. Известно, что последствия воздействия сверхсильного стрессора на организм человека и животных проявляются в виде нарушений когнитивной сферы и настроения [21, 22]. Показано, что при действии витального стресса у крыс наблюдаются изменения в когнитивной сфере, включая повышенную тревожность и компульсивность, что сопровождается снижением коммуникативности и вертикальной двигательной активности [23].

Однако исследований, посвященных роли стрессового воздействия и связанного с ним развития игровой зависимости, в литературе недостаточно. Одной из отличительных черт азартных игр является наличие неопределенности. Считается, что непредсказуемость и неопределенность вознаграждения повышают чувствительность систем подкрепления [24]. Исследования на животных моделях предполагают, что неопределенность в условиях теста вероятности и величины подкрепления может привести к дополнительной активации значимости стимула, связанного с вознаграждением. Изменение режима подкрепления значительно увеличивает внимание и привлекательность, направленные на сигнал о вознаграждении, делая неопределенные сигналы более «желанными» [25]. Роль неопределенности в повышении чрезмерной ценности поощрения также можно наблюдать у людей. Показано, что проблемные игроки проявляют активацию произвольного внимания к неопределенным сигналам, связанным с азартными играми, по сравнению с контрольной группой лиц, предполагая, что эти стимулы приобретают повышенную значимость у игроков и могут обладать свойствами «мотивационного магнита» [15].

Существуют также прямые доказательства повышения чувствительности дофаминергической системы у животных в условиях, сходных с азартными играми, о чем свидетельствует их повышенная реактивность на однократную дозу амфетамина [23]. Крысы, находившиеся в условиях максимальной неопределенности подкрепления, демонстрировали наибольшую локомоторную реакцию после введения амфетамина. Это согласуется с данными о более выраженной локомоторной реакции, вызванной введением амфетамина, у крыс, обученных нажимать на рычаг для получения вознаграждения с варьирующим режимом подкрепления. Повторное воздействие неопределенности подкрепления приводит к самовведению большего количества амфетамина [23]. Введение непрямого адrenomиметика фенамина в дозе 0,5 мг/кг увеличивало число заходов в рукав с высокой величиной

подкрепления при малой вероятности получения вознаграждения в IOWA Gambling Task [12].

Показано, что постстрессорные когнитивные нарушения связаны с изменением объема префронтальной коры, миндалины и гиппокампа, что делает эти области важными объектами для исследования эффектов стресса. В данных структурах выявлено высокое содержание кортикостероидных рецепторов, что может лежать в основе их влияния на возбуждение дофаминергических нейронов среднего мозга в ответ на аверсивные стимулы.

Полученные в работе данные позволяют предположить, что воздействие неопределенности вознаграждения и азартных игр может повысить чувствительность дофаминовой системы головного мозга, что в свою очередь, может способствовать переходу от случайных азартных игр к формированию игровой зависимости. Наши предыдущие исследования показали, что изменения обмена моноаминов в префронтальной коре развиваются постепенно к 14-му дню после предъявления хищника, отражая развитие депрессивноподобных состояний и посттравматического стрессорного расстройства [3]. В настоящем исследовании мы не получили статистически значимых изменений уровня дофамина в префронтальной коре у животных на 14-й день после контакта с хищником, что согласуется с рядом работ [26]. Однако мы обнаружили достоверные изменения в концентрации метаболита дофамина: содержание ДОФУК на 14-й день после предъявления хищника снижалось по сравнению с показателями у интактных крыс. Показатель ДОФУК/ДА также снижался на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных животных.

Мы также обнаружили достоверное снижение содержания 5-ГТ и его метаболита 5-ГИУК в префронтальной коре у крыс после контакта с хищником. Показатель 5-ГИУК/5-ГТ также снижался на 14-й день после предъявления хищника по сравнению с группой контрольных (интактных) животных. Нейроны, содержащие 5-ГТ, находятся в стволе мозга и проецируются на множество областей переднего мозга, включая миндалину, ядра ложа конечной полоски, гиппокамп, гипоталамус и префронтальную кору. Считается, что серотониновые нейроны дорсального ядра шва опосредуют анксиогенные эффекты через 5HT₂-рецепторы и проекции на миндалину в гиппокамп [27].

С результатами наших экспериментов согласуются данные, полученные на человеке, свидетельствующие, что существует зависимость между уровнем 5-ГТ и импульсивностью, которая может влиять на принятие решений. Некоторые варианты генов, связанных с функционированием серотонинергической системы, ассоциируются с дефицитом в принятии решений во время азартных игр. В частности, пациенты с депрессией, которые совершали ошибки и демонстрировали повышенный выбор неблагоприятных вариантов в игре, оказались носителями особой формы гена серотонинового транспортера (5-HTTLPRs).

Полученные в работе данные свидетельствуют об участии серотониновой системы префронтальной коры в повышении уровня импульсивности, вызванном стрессом предъявления хищника. В целом, эти данные указывают на то, что серотонинергическая синаптическая передача может отрицательно влиять на принятие решений в игровых тестах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные свидетельствуют об истощении дофаминергической и серотонинергической систем мозга у крыс на 14-й день после предъявления хищника. Показано снижение содержания метаболита дофамина ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в префронтальной коре. Обнаружено снижение содержания 5-ГТ, его метаболита 5-ГИУК и отношения 5-ГИУК/5-ГТ в префронтальной коре у крыс после контакта с хищником. При этом предъявление хищника вызывало у крыс значительные изменения в поведении, повышая импульсивность в принятии выбора в тесте вероятности и величины подкрепления в IOWA Gambling task. Как было показано в настоящих экспериментах, острый витальный стресс предъявления хищника повышал число побегов в рукав 3 лабиринта, что говорит о проявлении у животных более рискованного поведения, наблюдаемого в ситуации выбора подкрепления разной силы и вероятности.

Таким образом, в настоящей работе на модели у животных показано, что в основе патологической зависимости от азартных игр и неадекватного принятия решений, вызванных ПТСР, лежит истощение дофаминергической и серотонинергической систем префронтальной коры головного мозга.

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. Пюрвеев, А.А. Лебедев, С.Г. Цикунов — планирование и проведение эксперимента, написание и редактирование статьи; И.В. Карпова — сбор данных, написание и редактирование статьи; Е.Р. Бычков — обработка данных, написание и редактирование статьи; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 6 от 14.06.2022).

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. Personal contribution of each author: S.S. Pyurveev, A.A. Lebedev, S.G. Tsikunov — planning and conducting the experiment, writing and editing the article; I.V. Karpova — data collection, writing and editing the article; E.R. Bychkov — data processing, writing and editing the article; P.D. Shabanov — development of the general concept.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (protocol No. 6, 2022 June 14).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilpin NW., Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder // *Genes Brain Behav.* 2017. Vol. 16, No. 1. P. 15–43. DOI: 10.1111/gbb.12349
2. Whitaker A.M., Farooq M.A., Edwards S., et al. Post-traumatic stress avoidance is attenuated by corticosterone and associated with brain levels of steroid receptor co-activator-1 in rats // *Stress.* 2016. Vol. 19, No. 1. P. 69–77. DOI: 10.3109/10253890.2015.1094689
3. Lee K., Kim N., Jeong E.J., et al. Volumetric variability of the ventromedial prefrontal cortex reflects the propensity for engaging in high-stakes gambling behavior // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12, No. 11. P. 1460. DOI: 10.3390/brainsci12111460
4. Lebedev A.A., Karpova I.V., Bychkov E.R., et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model

- of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2022. Vol. 52, No. 3. P. 415–421. DOI: 10.1007/s11055-022-01255-x
5. Dighton G., Kitchiner N., Larcombe J., Rogers D., et al. Gambling problems among United Kingdom armed forces veterans: Associations with gambling motivation and posttraumatic stress disorder // *International Gambling Studies.* 2022. Vol. 23, No. 12. P. 1–22. DOI: 10.1080/14459795.2022.20
6. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018. Т. 16, № 1. С. 34–42. DOI: 10.17816/RCF16134-42

7. Garvey Wilson A.L., O'Gallagher K., Liu X., et al. Demographic, behavioral, and proximal risk factors for gambling disorder in the US military // *American Journal on Addictions*. 2021. Vol. 30, No. 4. P. 334–342. DOI: 10.1111/ajad.1313
8. Mascia P., Neugebauer N.M., Brown J., et al. Exposure to conditions of uncertainty promotes the pursuit of amphetamine // *Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 44, No. 2. P. 274–280. DOI: 10.1038/s41386-018-0099-4
9. Anselme P., Robinson M.J. What motivates gambling behavior? Insight into dopamine's role // *Front Behav Neurosci*. 2013. No. 7. P. 182. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00182
10. Wellman C.L., Moench K.M. Preclinical studies of stress, extinction, and prefrontal cortex: intriguing leads and pressing questions // *Psychopharmacology (Berl)*. 2019. Vol. 236, No. 1. P. 59–72. DOI: 10.1007/s00213-018-5023-4
11. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс // *Педиатр*. 2021. Т. 12, № 6. С. 35–42. DOI: 10.17816/PED12635-42
12. Church N.T., Weissner W., Galler J.R., et al. *In vivo* microdialysis shows differential effects of prenatal protein malnutrition and stress on norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in rat orbital frontal cortex // *Behav Neurosci*. 2021. Vol. 135, No. 5. P. 629–641. DOI: 10.1037/bne0000479
13. Sharman S., Butler K., Roberts A. Psychosocial risk factors in disordered gambling: A descriptive systematic overview of vulnerable populations // *Addict Behav*. 2019. Vol. 99. P. 106071. DOI: 10.1016/j.addbeh.2019.106071
14. Zack M., Featherstone R.E., Mathewson S., et al. Chronic exposure to a gambling-like schedule of reward predictive stimuli can promote sensitization to amphetamine in rats // *Front Behav Neurosci*. 2014. Vol. 8. P. 36. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00036
15. Murnane K.S. Serotonin 2A receptors are a stress response system: implications for post-traumatic stress disorder // *Behav Pharmacol*. 2019. Vol. 30, No. 2 and 3-Spec Issue. P. 151–162. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000459
16. Weissner W., Galler J.R., et al. *In vivo* microdialysis shows differential effects of prenatal protein malnutrition and stress on norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in rat orbital frontal cortex // *Behav Neurosci*. 2021. Vol. 135, No. 5. P. 629–641. DOI: 10.1037/bne0000479
17. Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В., и др. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023. № 1. С. 68–77. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77
18. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K.C., et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder // *Nat Rev Neurosci*. 2012. Vol. 13, No. 11. P. 769–787. DOI: 10.1038/nrn3339
19. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А., 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). С. 44–66.
20. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // *Вопросы наркологии*. 2020. Т. 4, № 187. С. 24–44. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24
21. Moore L.H., Grubbs J.B. Gambling disorder and comorbid PTSD: A systematic review of empirical research // *Addict Behav*. 2021. Vol. 114. P. 106713. DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106713
22. van der Maas M., Nower L. Gambling and military service: Characteristics, comorbidity, and problem severity in an epidemiological sample // *Addict Behav*. 2021. Vol. 114. P. 106725. DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106725
23. Bowden-Jones H., Hook R.W., Grant J.E., et al. Gambling disorder in the United Kingdom: Key research priorities and the urgent need for independent research funding // *Lancet Psychiatry*. 2022. Vol. 9, No. 4. P. 321–329. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00356-4
24. Singer B.F., Scott-Railton J., Vezina P. Unpredictable saccharin reinforcement enhances locomotor responding to amphetamine // *Behav Brain Res*. 2012. Vol. 226, No. 1. P. 340–344. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.09.003
25. Etuk R., Shirk S.D., Grubbs J., et al. Gambling problems in US military veterans // *Current Addiction Reports*. 2020. Vol. 7, No. 2. P. 210–228. DOI: 10.1007/s40429-020-00310-2
26. Hellberg S.N., Russell T.I., Robinson M.J.F. Cued for risk: Evidence for an incentive sensitization framework to explain the interplay between stress and anxiety, substance abuse, and reward uncertainty in disordered gambling behavior // *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2019. Vol. 19, No. 3. P. 737–758. DOI: 10.3758/s13415-018-00662-3
27. Whitaker A.M., Gilpin N.W., Edwards S. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights // *Behav Pharmacol*. 2014. Vol. 25, No. 5–6. P. 398–409. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000069

REFERENCES

1. Gilpin NW, Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder. *Genes Brain Behav*. 2017;16(1):15–43. DOI: 10.1111/gbb.12349
2. Whitaker AM, Farooq MA, Edwards S, et al. Post-traumatic stress avoidance is attenuated by corticosterone and associated with brain levels of steroid receptor co-activator-1 in rats. *Stress*. 2016;19(1):69–77. DOI: 10.3109/10253890.2015.1094689
3. Lee K, Kim N, Jeong E.J., et al. Volumetric variability of the ventromedial prefrontal cortex reflects the propensity for engaging in high-stakes gambling behavior. *Brain Sci*. 2022;12(11):1460. DOI: 10.3390/brainsci12111460
4. Lebedev AA, Karpova IV, Bychkov ER, et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(3): 415–421. DOI: 10.1007/s11055-022-01255-x
5. Dighton G, Kitchiner N, Larcombe J, Rogers D, et al. Gambling problems among United Kingdom armed forces veterans: Associations with gambling motivation and posttraumatic stress disorder. *International Gambling Studies*. 2022;23(12):1–22. DOI: 10.1080/14459795.2022.20
6. Tissen IY, Yakushina ND, Lebedev AA., et al. Effect of SB-408124, an orexin A OX1R receptor antagonist, on the compulsive beha-

vior and the level of anxiety after the vital stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):34–42. DOI: 10.17816/RCF16134-42

7. Garvey Wilson AL, O’Gallagher KG, Liu X, et al. Demographic, behavioral, and proximal risk factors for gambling disorder in the US military. *American Journal on Addictions*. 2021;30(4):334–342. DOI: 10.1111/ajad.1313

8. Mascia P, Neugebauer NM, Brown J, et al. Exposure to conditions of uncertainty promotes the pursuit of amphetamine. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(2):274–280. DOI: 10.1038/s41386-018-0099-4

9. Anselme P, Robinson MJ. What motivates gambling behavior? Insight into dopamine’s role. *Front Behav Neurosci*. 2013;7(1):182. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00182

10. Wellman CL, Moench KM. Preclinical studies of stress, extinction, and prefrontal cortex: intriguing leads and pressing questions. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(1):59–72. DOI: 10.1007/s00213-018-5023-4

11. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. Effect of acute mental stress on monoamine metabolism in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. DOI: 10.17816/PED12635-42

12. Church NT, Weissner W, Galler JR, et al. *In vivo* microdialysis shows differential effects of prenatal protein malnutrition and stress on norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in rat orbital frontal cortex. *Behav Neurosci*. 2021;135(5):629–641. DOI: 10.1037/bne0000479

13. Sharman S, Butler K, Roberts A. Psychosocial risk factors in disordered gambling: A descriptive systematic overview of vulnerable populations. *Addict Behav*. 2019;99:106071. DOI: 10.1016/j.addbeh.2019.10607163923

14. Zack M, Featherstone RE, Mathewson S, et al. Chronic exposure to a gambling-like schedule of reward predictive stimuli can promote sensitization to amphetamine in rats. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:36. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00036

15. Murnane KS. Serotonin 2A receptors are a stress response system: implications for post-traumatic stress disorder. *Behav Pharmacol*. 2019;30(2 and 3-Spec Issue):151–162. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000459

16. Weissner W, Galler JR, et al. *In vivo* microdialysis shows differential effects of prenatal protein malnutrition and stress on norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in rat orbital frontal cortex. *Behav Neurosci*. 2021;135(5):629–641. DOI: 10.1037/bne0000479

17. Shamrej VK, Ly’tkin VM, Barazenko KV, et al. PTSD development and dynamics. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023;(1):68–77. DOI: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77

18. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(11):769–787. DOI: 10.1038/nrn3339

19. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sekste EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing GHSR1A expression in cerebral structures. *Journal of Addiction Problems*. 2022;11–12(213):44–66.

20. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of Addiction Problems*. 2020;187:24–44. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

21. Moore LH, Grubbs JB. Gambling disorder and comorbid PTSD: A systematic review of empirical research. *Addict Behav*. 2021;114:106713. DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106713

22. van der Maas M, Nower L. Gambling and military service: Characteristics, comorbidity, and problem severity in an epidemiological sample. *Addict Behav*. 2021;114:106725. DOI: 10.1016/j.addbeh.2020.106725

23. Bowden-Jones H, Hook RW, Grant JE, et al. Gambling disorder in the United Kingdom: Key research priorities and the urgent need for independent research funding. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(4):321–329. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00356-4

24. Singer BF, Scott-Railton J, Vezina P. Unpredictable saccharin reinforcement enhances locomotor responding to amphetamine. *Behav Brain Res*. 2012;226(1):340–344. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.09.003

25. Etuk R, Shirk SD, Grubbs J, et al. Gambling problems in US military veterans. *Current Addiction Reports*. 2020;7(2):210–228. DOI: 10.1007/s40429-020-00310-2

26. Hellberg SN, Russell TI, Robinson MJF. Cued for risk: Evidence for an incentive sensitization framework to explain the interplay between stress and anxiety, substance abuse, and reward uncertainty in disordered gambling behavior. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2019;19(3):737–758. DOI: 10.3758/s13415-018-00662-3

27. Whitaker AM, Gilpin NW, Edwards S. Animal models of post-traumatic stress disorder and recent neurobiological insights. *Behav Pharmacol*. 2014;25(5–6):398–409. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000069

ОБ АВТОРАХ

***Сарнг Саналович Пюрвеев**; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7097-1940; Scopus Author ID: 6506948997;
eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: sercikunov@mail.ru

AUTHORS’ INFO

***Sarnig S. Pyurveev**; address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia;
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Sergey G. Tsikunov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7097-1940; Scopus Author ID: 6506948997;
eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: sercikunov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук;
e-mail: inessa.karpova@gmail.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

Inessa V. Karpova, Dr. Sci. (Biology);
e-mail: inessa.karpova@gmail.ru

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru