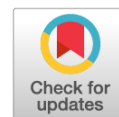


УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF569408>

Научная статья



Влияние новых синтетических производных кумарина на импульсивный и компульсивный компоненты игровой зависимости у крыс

Б.Б. Далиев, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Поиск новых нейроактивных соединений, обладающих селективным действием на механизмы эмоционального подкрепления при игровой зависимости, вызывает интерес. Исследований в отношении действия кумаринов в игровой зависимости ранее проведено не было.

Цель — изучение влияния новых производных кумарина на импульсивный и компульсивный компоненты игровой зависимости у крыс.

Материалы и методы. Действия препаратов на элементы игровой зависимости оценивали у крыс в тестах «закапывание шариков» и «вероятность и величина подкрепления» в трех-лучевом лабиринте, вариант теста IOWA. Изучено действие 6 производных кумарина — LVM-091, LVM-092, LVM-096, LVM-099, LVM-S144, ИЭМ-2886.

Результаты. В тесте закапывания шариков вещества, синтезированные на основе кумарина LVM-092, LVM-099, LVM-S144, ИЭМ-2886, снижали уровень компульсивности, уменьшая число закопанных шариков по сравнению с контрольной группой и группой диазепама ($p \leq 0,05$). В тесте вероятности и величины подкрепления после введения препаратов LVM-091, LVM-099, LVM-S144 и ИЭМ-2886 снижались уровни импульсивности и риска в поведении, уменьшая число заходов животных в рукав с наибольшим подкреплением и низкой его вероятностью.

Заключение. Новые производные кумарина вызывают антикомпульсивный эффект и снижают уровень импульсивности у крыс, что в перспективе может быть использовано в терапии обсессивно-компульсивных расстройств и аддиктивных состояний, таких как интернет-зависимость и игровая зависимость.

Ключевые слова: кумарины; игровая зависимость; обсессивно-компульсивные расстройства; импульсивность; нейротропный эффект.

Как цитировать

Далиев Б.Б., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние новых синтетических производных кумарина на импульсивный и компульсивный компоненты игровой зависимости у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 4. С. 349–356. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF569408>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF569408>

Research Article

Effect of new coumarin derivatives on the impulsive and compulsive components of gambling addiction in rats

Bakhodir B. Daliev, Andrei A. Lebedev, Eugeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The search for new neuroactive compounds that selectively affect the mechanisms of emotional reinforcement in gambling addiction is of interest. No previous studies have examined the effects of coumarins on gambling addiction.

AIM: This study aimed to investigate the effect of new coumarin derivatives on the impulsive and compulsive components of gambling addiction in rats.

MATERIALS AND METHODS: The effects of drugs on elements of gambling addiction were assessed in rats in the “marble burying” test and “probability and magnitude of reinforcement” in the three-arm maze, a version of the Iowa test. The effects of the following six coumarin derivatives were assessed: LVM-091, LVM-092, LVM-096, LVM-099, LVM-S144, and IEM-2886.

RESULTS: In the “burrowing balls” test, substances synthesized based on coumarins LVM-092, LVM-099, LVM-S144, and IEM-2886 reduced the level of compulsivity, reducing the number of buried balls compared with the control and diazepam groups ($p \leq 0.05$). In the “probability and magnitude of reinforcement” test, after the administration of drugs LVM-091, LVM-099, LVM-S144, and IEM-2886, the level of impulsivity and risk behavior decreased, reducing the number of animals entering the sleeve with the greatest reinforcement and its low probability.

CONCLUSIONS: New coumarin derivatives cause an anticomulsive effect and reduce the impulsivity level in rats, which in the future can be used for treating obsessive–compulsive disorders and addictive conditions, such as Internet addiction and gaming addiction.

Keywords: coumarins; gambling addiction; obsessive–compulsive disorders; impulsivity; neurotropic effect.

To cite this article

Daliev BB, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Effect of new coumarin derivatives on the impulsive and compulsive components of gambling addiction in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(4):349–356. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF569408>

Received: 15.09.2023

Accepted: 30.11.2023

Published: 29.12.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Игровая зависимость и интернет-зависимость в настоящее время обретает масштаб настоящей эпидемии в мире, при этом разум человека порой путает реальность с виртуальным миром [1]. К сожалению, на сегодняшний день нет эффективных лекарственных препаратов, оказывающих влияние на данное расстройство. В связи с этим поиск новых нейроактивных соединений, обладающих селективным действием на механизмы эмоционального подкрепления при игровой зависимости, вызывает интерес для практической медицины. Наиболее значимым направлением в изучении игровой зависимости является исследование [2], в основе которого лежит разделение сложной структуры игровой зависимости человека на отдельные компоненты, которые предполагают классифицировать патологических игроков в соответствии с одним из трех подтипов: импульсивный, обсессивно-компульсивный и аддиктивный. Ранее нами показана перспектива фармакологических исследований отдельных элементов игровой зависимости на экспериментальных моделях у животных [3]. Большое значение для формирования нехимических форм зависимостей играют системы дофамина, серотонина и стресс-зависимые нейропептиды головного мозга, CRF, орексин, грелин, тахикинины [4, 5].

Широкий спектр нейротропных эффектов фармакологической активности новых производных кумарина привлекает в последнее время интерес исследователей [6–8]. Известно, что большинство кумаринов обладает антикоагулянтным [9], противовоспалительным [10], антимикробным [11], антигипоксическим [12], противоопухолевым [13] действием. Среди нейроактивных производных кумарина известны соединения с противосудорожным [14] и антидепрессантным [15] действием. Фармакологических исследований в отношении действия кумаринов в игровой зависимости ранее проведено не было.

Цель — изучение влияния новых нейроактивных соединений на основе кумарина на импульсивный и компульсивный компоненты игровой зависимости у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 76 крыс-самцов линии Вистар весом 220–280 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде в условиях инвентированного света 08:00–20:00 при температуре 20 ± 2 °C. Действия препаратов на поведение крыс оценили в тестах «закапывание шариков» и «вероятность и величина подкрепления». Изучено действие 6 производных кумарина — LVM-091, LVM-092, LVM-096, LVM-099, LVM-S144, ИЭМ-2886. Препараты вводили за 30 мин до эксперимента. Об эффективности действия препаратов

судили по числу закопанных шариков в Marble test и по числу заходов в рукава трехлучевого лабиринта, вариант теста IOWA. Эксперименты осуществляли в осенне-зимний период в соответствии с международными правилами и нормами (European Communities Council Directives of 24 November, 1986, 86/609/EEC). Работа получила одобрение локального этического комитета ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Тест «закапывание шариков» (Marble test)

Тест является классической моделью обсессивно-компульсивного расстройства, вызывающего навязчивые идеи и действия [16, 17]. Ранее мы предлагали использовать данный тест для изучения компульсивного компонента игровой зависимости у грызунов [3]. В пластиковые клетки размерами $20 \times 25 \times 17$ см помещали опилки толщиной до 5–6 см и сверху раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см равноудаленно. Животное находилось в клетке в течение 30 мин, регистрировали число закопанных шариков, погруженных в опилки на 2/3. В данном тесте каждую крысу тестировали 3 раза с интервалом 3–4 дня.

Тест «вероятность и величина подкрепления» (тест IOWA)

Тест предложен как модель оценки импульсивного поведения [18]. Для данного теста использовали трехлучевой лабиринт, состоящий из стартовой камеры размерами $35 \times 50 \times 35$ см и трех рукавов размерами по $50 \times 15 \times 35$ см каждый [3]. В конце каждого рукава был доступ к кормушке, которая автоматически включалась (подавали очищенное семя подсолнечника) при заходе в рукав лабиринта. Следующая подача подкрепления производилась после возвращения животного на стартовую камеру и очередного захода в один из рукавов лабиринта. В переходах лабиринта располагались инфракрасные датчики, подключенные к компьютеру с программой для регистрации заходов животного в рукава и управления подачей кормушек. Животное помещали на стартовую площадку и тестировали в течение 10 мин без подачи каких-либо световых или звуковых сигналов. Перед тестированием в лабиринте выдерживали пищевую депривацию у крыс в течение 20 ч, при свободном доступе к воде. Животных обучали побежкам в лабиринте в течение 3 нед. В начале обучения использовали тренировочный режим 5 дней. При каждом выборе рукава 1 крыса получала 1 семя, при выборе рукава 2 — 2 семья, и при выборе рукава 3 — 3 семья. На этапе основного эксперимента изменялся режим подкрепления. В кормушке рукава 1 подавали 1 семя при каждом заходе крысы в рукав, в кормушке рукава 2 — 2 семья при каждом втором заходе крысы в рукав, в кормушке рукава 3 — 3 семья при каждом третьем заходе в рукав. Следовательно, половину заходов в рукав 3 и 2/3 заходов в рукав 3 оставались без пищевого подкрепления.

Две недели животных тестировали в данном режиме, после чего исследовали поведение в лабиринте на фоне введения фармакологических соединений. Каждая крыса получала по одному соединению. Животных, не совершавших заходы в рукава лабиринта в течение тренировочного периода, в дальнейшем исключали из эксперимента (не более 10 % общего числа животных).

Фармакологические вещества для эксперимента

Тестируемые препараты 2-[(6-оксо-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-3-ил)окси]ацетамид (LVM-091), 4-метил-7-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтоксигруппы)-2H-хромен-2-он (LVM-092), 4-метил-7-(2-морфолино-2-оксоэтоксигруппы)-2H-хромен-2-он (LVM-096), 3-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтоксигруппы)-7,8,9,10-тетрагидро-6H-бензо[с]хромен-6-он (LVM-099), 4-метил-7-[4-(морфолин-1-ил)бутоксигруппы]-2H-хромен-2-он (LVM-S144), 4-метил-7-[3-(пиридин-1-ил)пропоксигруппы]-2H-хромен-2-он (ИЭМ-2886) вводили внутривентриально за 30 мин до исследования в дозе 10 мг/кг (1 мл) (см. рисунок).

Плохо растворимые в воде препараты вводили с добавлением универсального растворителя ТВИН 80, 1 : 10.

Контрольные животные получали 0,9 % раствор натрия хлорида по 1 мл. В качестве препарата сравнения при исследовании компульсивного компонента игровой зависимости применяли диазепам (5 мг/мл, раствор) в дозе 1 мг/кг внутривентриально в тесте закапывания шариков в Marble test. Для исследования импульсивного компонента игровой зависимости в IOWA test использовали галоперидол (5 мг/мл, раствор) в дозе 0,1 мг/кг внутривентриально.

Статистические методы анализа

Статистическую обработку производили при помощи программы GraphPadPrism v. 6. Для достоверности различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Значимость различий между группами определяли при помощи *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и ошибки среднего в процентах (табл. 1, 2). У ряда исследуемых препаратов выявлены статистически значимые изменения показателей поведения по сравнению с контролем.

Таблица 1. Влияние производных кумарина на поведение животных в тесте закапывания шариков

Table 1. Effect of coumarin derivatives on animal behavior in the marble test

Препараты	Количество закопанных шариков
Контроль (0,9 % раствор натрия хлорида)	16,57 ± 0,52
Диазепам, 2 мг/кг	15,75 ± 0,32
LMV-091, 10 мг/кг	13,86 ± 0,70
LMV-092, 10 мг/кг	12,00 ± 0,48 ^{**} , ^{##}
LMV-096, 10 мг/кг	14,71 ± 0,89
LMV-099, 10 мг/кг	13,00 ± 0,75 [*] , [#]
LMV-S144, 10 мг/кг	11,57 ± 1,21 ^{***} , ^{##}
ИЭМ-2886, 10 мг/кг	11,14±0,76 ^{****} , ^{###}

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; **** $p \leq 0,0001$ — в сравнении с контрольной группой; [#] $p \leq 0,05$; ^{##} $p \leq 0,001$; ^{###} $p \leq 0,0001$ — с группой сравнения (диазепам).

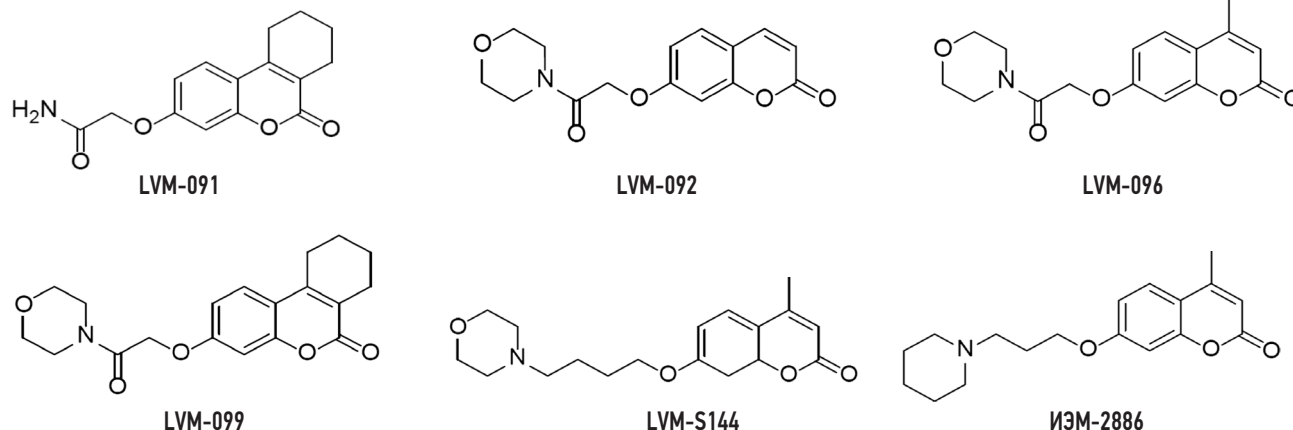


Рисунок. Структурная формула препаратов
Figure. Structural formula of the preparations

Таблица 2. Влияние производных кумарина на поведение животных в ситуации выбора вероятности и силы пищевого подкрепления в трехлучевом лабиринте**Table 2.** Effects of coumarin derivatives on animal behavior when choosing the probability and strength of food reinforcement in a three-beam maze

Группа, вещество	Процент числа заходов в рукава		
	рукав 1	рукав 2	рукав 3
Контроль (0,9 % раствор натрия хлорида)	35,57 ± 1,83	33,32 ± 1,58	31,11 ± 1,02
Галоперидол, 0,1 мг/кг	46,80 ± 2,46	32,96 ± 2,15 ^{##}	20,24 ± 1,82 ^{###, ^}
LMV-091, 10 мг/кг	53,31 ± 5,58	37,37 ± 5,21	9,318 ± 1,49 ^{*, ###}
LMV-092, 10 мг/кг	35,18 ± 4,51	31,07 ± 2,71	33,76 ± 2,99
LMV-096, 10 мг/кг	31,22 ± 2,40	35,21 ± 3,41	33,58 ± 3,80
LMV-099, 10 мг/кг	44,55 ± 5,46	41,75 ± 5,59	13,71 ± 4,61 ^{*, ###, ^^}
LMV-S144, 10 мг/кг	45,17 ± 3,32	30,83 ± 2,79	24,00 ± 2,50 ^{##}
ИЗМ-2886, 10 мг/кг	42,33 ± 3,58	36,59 ± 3,97	21,08 ± 5,50 ^{##}

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ — в сравнении с заходом в аналогичный рукав в контрольной группе; ^{##} $p \leq 0,05$, ^{###} $p \leq 0,01$, ^{###} $p \leq 0,0001$ — с заходом в первый рукав внутри группы; [^] $p \leq 0,01$, ^{^^} $p \leq 0,0001$ — с заходом в рукав 2 внутри группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте закапывания шариков исследовали компульсивный компонент в поведении животных. Сравнивали три группы крыс: интактные животные; животные, получавшие препарат сравнения (диазепам); животные, получавшие соединения на основе кумарина. Вещества, синтезированные на основе кумарина — LVM-092, LVM-099, LVM-S144, ИЗМ-2886 — вызывали снижение числа закопанных шариков по сравнению с контрольной группой и группой диазепама ($p \leq 0,05$) (табл. 1). Это значит, что препараты снижали уровень компульсивности у животных. При этом препараты LVM-091, LVM-096 достоверного эффекта не показали.

В тесте вероятности и величины подкрепления число заходов в рукав 3 лабиринта с низкой вероятностью и наибольшей величиной подкрепления уменьшалось после введения всех препаратов, кроме LVM-092 и LVM-096. При этом препараты LVM-091 и LVM-099 показали достоверное уменьшение заходов в рукав 3 по сравнению с контрольной группой и по сравнению с заходом в рукав 1 своей группы животных. Препараты LVM-S144 и ИЗМ-2886 так же показали достоверное уменьшение числа заходов в рукав 3 по сравнению с рукавом 1 своей группы животных. Препарат LVM-099 так же показал значительное уменьшение заходов в рукав 3 по сравнению с рукавом 2 своей группы. Введение производных кумарина LVM-091, LVM-099, LVM-S144, ИЗМ-2886 снижало число заходов в рукав 3, при этом увеличивалось число заходов в рукав 1, что говорит о предпочтении животными выбора высокой вероятности подкрепления (100 %), но получения низкого вознаграждения (1 семя).

Таким образом, новые производные кумарина обладают антикомпульсивным действием и подавляют

импульсивной компонент игровой зависимости. Кумарины являются нетрадиционными средствами для типичного центрального синапсотропного действия. При изучении фармакологии игровой зависимости ранее акцент был сделан на участии преимущественно серотонина, дофамина, эндогенных опиоидов и гормонов. Исследования роли гормонов стресса и изменения в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы также принимались во внимание при анализе нарушений импульсивного поведения [19]. В то же время ряд кумаринов обладает центральным действием, в частности антидепрессантным, в основе которого лежат эффекты на работу указанных нейрхимических систем головного мозга [15]. Химическая структура исследованных кумаринов во многом предполагает связывание с этими системами по данным анализа *in silico* [20].

В настоящее время не найдено фармакологических средств для лечения игровой зависимости, и не существует официальной статистики ее распространенности [21]. Ее можно считать одной из наиболее сложных форм зависимости в силу отсутствия конкретных химических носителей. В настоящее время исследования по изучению игровой зависимости базируются на использовании теста непредсказуемости последствий выбора IOWA [22]. В последние годы были разработаны животные модели теста IOWA [16]. В наших ранее проведенных исследованиях были изучены компоненты игровой зависимости в эксперименте на животных моделях, которые мы оценивали при помощи тестов «закапывание шариков» и метода «вероятности и силы подкрепления» в трехлучевом лабиринте (модифицированный тест IOWA). В результате был сформулирован оригинальный подход к изучению механизмов игровой зависимости в эксперименте на основе

деления поведения на три основных компонента: обсессивно-компульсивный, импульсивный и аддиктивный [3]. В качестве наиболее адекватного метода для изучения обсессивно-компульсивного компонента игрового поведения, в частности, был использован тест закапывания шариков у грызунов, а для импульсивного и частично аддиктивного компонентов — метод обучения в ситуации «выбора силы и вероятности пищевого подкрепления». Было показано, что моноаминергические и пептидергические средства способны направленно изменять показатели компонентов игровой зависимости. Было подтверждено, что дофаминергическая система мозга, система кортиколиберина и системы орексигенных пептидов являются структурно-химическими мишенями игровой зависимости [3].

Таким образом, новые производные кумарина, синтезированные в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, обладают антикомпульсивным действием и подавляют импульсивный компонент игровой зависимости. Тест закапывания шариков является моделью для изучения обсессивно-компульсивных состояний, а для определения уровня импульсивности и аддикции — тест предпочтения вероятности и величины подкрепления. Дальнейшая структурная модификация синтетических производных кумарина и разработка их оптимальных лекарственных форм может привести к усилению биологической активности препаратов и в перспективе позволит широко применять в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Новые синтетические аналоги кумарина LVM-092, LVM-099, LVM-S144, ИЭМ-2886 при внутрибрюшинном введении (10 мг/кг) вызывают антикомпульсивный эффект и могут быть использованы в терапии обсессивно-компульсивных расстройств.

2. Новые синтетические аналоги кумарина LVM-091, LVM-099, LVM-S144, ИЭМ-2886 при внутрибрюшинном введении (10 мг/кг) снижают уровень импульсивности и аддикции, что может быть в перспективе использовано в терапии аддиктивных состояний, таких как интернет-зависимость и игровая зависимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gros L., Debie N., Lete J., et al. Video game addiction and emotional states: possible confusion between pleasure and happiness? // *Frontiers in psychology*. 2020. Vol. 10. P. 2894. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02894
2. Iancu I., Lowengrub K., Dembinsky Y., et al. Pathological gambling: an update on neuropathophysiology and pharmacotherapy // *CNS Drugs*. 2008. Vol. 22, No. 2. P. 123–138. DOI: 10.2165/00023210-200822020-00004
3. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения

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: Б.Б. Далиев, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков — написание статьи, анализ данных; П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

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 «ИЭМ» (протокол № 6 от 09 июня 2022 г.).

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: B.B. Daliev, E.R. Bychkov, A.A. Lebedev — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search for molecular targets for pharmacological effects in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (09/06/2022, protocol No. 6).

у крыс // *Вопросы наркологии*. 2020. № 4(178). С. 24–44. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

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. Лебедев А.А., Хохлов П.П., Якушина Н.Д., и др. Фармакологический и биохимический анализ участия пептидной системы грелина в поведенческих проявлениях игровой зависимости

у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019. Т. 82, № 6. С. 16–20.

6. Skalicka-Woźniak K., Orhan I.E., Cordell G.A., et al. Implication of coumarins towards central nervous system disorders // *Pharmacol Res.* 2016. Vol. 103. P. 188–203. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.023

7. Далиев Б.Б., Бычков Е.Р., Мызников Л.В., и др. Антикомпульсивные эффекты новых производных кумарина у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 3. С. 339–344. DOI: 10.17816/RCF193339-344

8. Каширин А.О., Полукеев В.А., Пшеничная А.Г., и др. Поведенческие эффекты новых соединений на основе кумарина у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 1. С. 37–42. DOI: 10.7816/RCF18137-42

9. Akoudad S., Darweesh S.K., Leening M.J., et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population // *Stroke.* 2014. Vol. 45, No. 11. P. 3436–3439. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007112

10. Kirsch G., Abdelwahab A.B., Chaimbault P. Natural and synthetic coumarins with effects on inflammation // *Molecules.* 2016. Vol. 21, No. 10. P. 1322. DOI: 10.3390/molecules21101322

11. Al-Majedy Y.K., Kadhum A.H., Al-Amiery A.H., et al. Coumarins: the antimicrobial agents // *Syst Rev Pharm.* 2017. Vol. 8, No. 1. P. 62–70. DOI: 10.5530/srp.2017.1.11

12. Каширин А.О., Крылова И.Б., Селина Е.Н., др. Антигипоксическое действие новых синтетических производных 7-алкоксикумарина и 4-аминокумарина при острой гипобарической гипоксии у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 4. С. 413–420. DOI: 10.17816/RCF194413-420

13. Önder A. Chapter 3 — Anticancer activity of natural coumarins for biological targets // *Studies in Natural Products Chemistry.* 2020. Vol. 64. P. 85–109. DOI: 10.1016/B978-0-12-817903-1.00003-6

14. Яковлева Е.Е., Мызников Л.В., Шабанов П.Д. Сравнение противосудорожной активности замещенных оксикумаринов и 4-((3-нитро-2-оксо-2H-хромен-4-ил)амино) бутановой кислоты // *Химико-фармацевтический журнал.* 2020. Т. 54, № 9. С. 22–26. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-22-26

15. Abdel-Latif N.A. Synthesis and antidepressant activity of some new coumarin derivatives // *Scientia Pharmaceutica.* 2005. Vol. 73, No. 4. P. 193–216. DOI: 10.3797/scipharm.aut-05-15

16. Dixit P.V., Sahu R., Mishra D.K. Marble-burying behavior test as a murine model of compulsive-like behavior // *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2020. Vol. 102. P. 106676. DOI: 10.1016/j.vascn.2020.106676

17. Witkin J.M. Animal models of obsessive-compulsive disorder // *Current Protoc Neurosci.* 2008. Vol. 45, No. 1. P. 9.30.1–9.30.9. DOI: 10.1002/0471142301.ns0930s45

18. Winstanley C.A. Gambling rats: insight into impulsive and addictive behavior // *Neuropsychopharmacology.* 2011. Vol. 36, No. 1. P. 359. DOI: 10.1038/npp.2010.136

19. Zeeb F.D., Robbins T.W., Winstanley C.A. Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task // *Neuropsychopharmacology.* 2009. Vol. 34, No. 10. P. 2329–2343. DOI: 10.3797/scipharm.aut-05-15

20. Carrasco-Carballo A., Mendoza-Lara D.F., Rojas-Morales J.A., et al. *In silico* study of coumarins derivatives with potential use in systemic diseases // *Biointerface Res Appl Chem.* 2022. Vol. 13, No. 3. P. 240. DOI: 10.33263/BRIAC133.240

21. Grant J.E., Chamberlain S.R. Gambling disorder and its relationship with substance use disorders: Implications for nosological revisions and treatment // *Am J Addict.* 2015. Vol. 24, No. 2. P. 126–131. DOI: 10.1111/ajad.12112

22. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex // *Cognition.* 1994. Vol. 50, No. 1–3. P. 7–15. DOI: 10.1016/0010-0277(94)90018-3

REFERENCES

1. Gros L, Debie N, Lete J, et al. Video game addiction and emotional states: possible confusion between pleasure and happiness? *Frontiers in Psychology.* 2020;10:2894. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02894

2. Iancu I, Lowengrub K, Dembinsky Y, et al. Pathological gambling: an update on neuropathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs.* 2008;22(2):123–138. DOI: 10.2165/00023210-200822020-00004

3. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of Addiction Problems.* 2020;4(178):24–44. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

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. Lebedev AA, Khokhlov PP, Yakushina ND, et al. Pharmacological and biochemical analysis of participation of the ghrelin peptide system in behavioral manifestations of gambling in rats. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2019;82(6):16–20.

6. Skalicka-Woźniak K, Orhan IE, Cordell GA, et al. Implication of coumarins towards central nervous system disorders. *Pharmacol Res.* 2016;103:188–203. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.023

7. Daliev BB, Bychkov ER, Myznikov LV, et al. Anticompulsive effects of novel derivatives of coumarin in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(3):339–344. DOI: 10.17816/RCF193339-344

8. Kashirin AO, Polukeev VA, Pshenichnaya AG, et al. Behavioral effects of new compounds based on coumarin in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(1):37–42. DOI: 10.17816/RCF18137-42

9. Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke.* 2014;45(11):3436–3439. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007112

10. Kirsch G, Abdelwahab AB, Chaimbault P. Natural and synthetic coumarins with effects on inflammation. *Molecules.* 2016;21(10):1322. DOI: 10.3390/molecules21101322

11. Al-Majedy YK, Kadhum AH, Al-Amiery AH, et al. Coumarins: the antimicrobial agents. *Syst Rev Pharm.* 2017;8(1):62–70. DOI: 10.5530/srp.2017.1.11

12. Kashirin AO, Krylova IB, Selina EN, et al. Antihypoxic effect of new synthetic derivatives of 7-alkoxycoumarin and 4-aminocoumarin in acute hypobaric hypoxia in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(4):413–420. DOI: 10.17816/RCF194413-420

13. Önder A. Chapter 3 — Anticancer activity of natural coumarins for biological targets. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2020;64:85–109. DOI: 10.1016/B978-0-12-817903-1.00003-6
14. Yakovleva EE, Myznikov LV, Shabanov PD. Comparison of the anticonvulsant activities of substituted hydroxycoumarins and 4-[(3-nitro-2-oxo-2H-chromen-4-yl)amino]butanoic acid. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2020;54(9):22–26. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-22-26
15. Abdel-Latif NA. Synthesis and antidepressant activity of some new coumarin derivatives. *Scientia Pharmaceutica*. 2005;73(4):193–216. DOI: 10.3797/scipharm.aut-05-15
16. Dixit PV, Sahu R, Mishra DK. Marble-burying behavior test as a murine model of compulsive-like behavior. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2020;102:106676. DOI: 10.1016/j.vascn.2020.106676
17. Witkin JM. Animal models of obsessive-compulsive disorder. *Current Protoc Neurosci*. 2008;45(1):9.30.1–9.30.9. DOI: 10.1002/0471142301.ns0930s45
18. Winstanley CA. Gambling rats: insight into impulsive and addictive behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):359. DOI: 10.1038/npp.2010.136
19. Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA. Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(10):2329–2343. DOI: 10.3797/scipharm.aut-05-15
20. Carrasco-Carballo A, Mendoza-Lara DF, Rojas-Morales JA, et al. *In silico* study of coumarins derivatives with potential use in systemic diseases. *Biointerface Res Appl Chem*. 2022;13(3):240. DOI: 10.33263/BRIAC133.240
21. Grant JE, Chamberlain SR. Gambling disorder and its relationship with substance use disorders: Implications for nosological revisions and treatment. *Am J Addict*. 2015;24(2):126–131. DOI: 10.1111/ajad.12112
22. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50(1–3):7–15. DOI: 10.1016/0010-0277(94)90018-3

ОБ АВТОРАХ

***Баходир Бахтиерович Далиев**; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: 0000-0001-5966-8783; e-mail: bahodirdaliev@gmail.com

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

***Bakhodir B. Daliev**; address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197376, Russia; ORCID: 0000-0001-5966-8783;
e-mail: bahodirdaliev@gmail.com

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author