ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 17, №3

2018



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-092.9+612.82

НОВЫЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ИГРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС В ЛАБИРИНТЕ С ВЕРОЯТНОСТНЫМ РАЗНОЙ СИЛЫ ПИЩЕВЫМ ПОДКРЕПЛЕНИЕМ

© Шабанов П.Д.[1,2], Лебедев А.А.[1], Якушина Н.Д.[1], Грамота К.Е.[1], Тиссен И.Ю.[1], Бычков Е.Р.[1]

[1]*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12*
[2]*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6*

Резюме

Цель. апробация методаобучения в ситуации выбора силы и вероятности пищевого подкрепления в лабиринте (видоизмененный Iowa-тест) при интраназальном введении грелина и антагониста его рецепторов [D-Lys^3]-GHRP-6 (20 мкг в 20 мкл) у крыс.

Методика. Крыс в течение трех недель обучали побежкам в лабиринте с тремя рукавами и стартовым отсеком (Ψ-образной формы). В конце каждого рукава лабиринта автоматически подавалась кормушка. В рукаве 1 подкрепляли каждую побежку к кормушке 1 семечкой(режим fixedratio 1 – FR1/1), в рукаве 2 – каждую вторую побежку, но 2 семечками (видоизмененный FR2/2), в рукаве 3 – каждую третью побежку, но 3 семечками (FR3/3). Из 44 крыс обучились 27. Критерием обучения было выполнение не менее 15 правильных ответов (побежек) за 10-минутный период сессии. Продолжительность обучения составила 3 недели. После достижения критерия обучения и стабилизации рефлекса в течение 4-х последовательных дней, животным однократно интраназальновводили 0,9% NaCl раствор 20 мкл (1-я группа, контроль), грелин (20 мкг/20 мкл/крысу, 2-я группа) или антагонист рецепторов грелина [D-Lys^3]-GHRP-6 (20 мкг/20 мкл/крысу, 3-я группа).

Результаты. Оба исследованных фармакологических агента (грелин и [D-Lys^3]-GHRP-6) проявили активность, но разнонаправленную. Грелин увеличивал число заходов в 3-й рукав (FR3/3) на 17% ($p<0,05$), а [D-Lys^3]-GHRP-6 увеличивал число заходов в 1-й рукав (FR1/1) на 13% ($p<0,05$). Следовательно, грелин повышает число побежек в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления (тройное подкрепление), в то время как [D-Lys^3]-GHRP-6 увеличивает число побежек в рукав с высокой (100%) вероятностью, но меньшей величиной подкрепления (одинарное подкрепление).

Заключение. Вусловнорефлекторном пищевом поведении значимы не только вероятностные характеристики, которые исследователи химических видов зависимости выделяют как основные и определяющие, но и мотивационные параметры (сила подкрепления). В нашем случае, вероятность в 33% (1/3) при тройном количестве подкрепляющего агента (вознаграждения) при введении грелина достоверно повышалась, что может рассматриваться как элемент игровой зависимости, или азарта.

Ключевые слова: грелин, [D-Lys^3]-GHRP-6, вероятностное подкрепление, 4-лучевой лабиринт, модель пищевой зависимости, крысы

NEW METHOD TO STUDY GAMING ADDICTION WITH PROBABLE AND DIFFERENT POWER OF FOOD REINFORCEMENT IN A LABYRINTH IN RATS

Shabanov P.D. [1, 2], Lebedev A.A.[1], Yakushina N.D.[1], Gramota K.E.[1], Tissen I.Y.[1], Bychkov E.R.[1]

[1]*Institute of Experimental Medicine, 12, Acad.Pavlova St., St. Petersburg 197376, Russia*
[2]*Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia*

Abstract

Objective. Approbation of the method of training in situation with choice of power and possibility of food reinforcement in a labyrinth (modified Iowa-test) after intranasal administration of ghrelin and [D-Lys^3]-GHRP-6, a ghrelin receptor antagonist (both 20 μg/20 μl) to rats.

Methods. Rats were trained to find a food piece (sunflower seeds) in a Ψ-shaped maze with three reinforced alleys and start compartment for 3 weeks. In each alley of the maze, a food-containing can (feeder) appeared automatically. In alley 1, every approach to the feeder was reinforced with a seed (fixed ratio 1 regimen – FR1/1), in alley 2 – every second approach but with 2 seeds (FR2/2 regimen), in alley 3 – every third approach but with 3 seeds (FR3/3 regimen). In total, 27 rats out of 44 animals were trained. Performance of more than 15 right responses (approaches) for a 15 min period of the session was a criterion of learning. The duration of training was 3 weeks. After reaching the criterion of learning and stabilizing the reflex within 4 successive days, the rats got a single intranasal administration of 20 µl of 0.9% NaCl solution (1st group, control), ghrelin (20 µg/20 µl per rat, 2nd group) or [D-Lys^3]-GHRP-6, a ghrelin receptor antagonist (20 µg/20 µl per rat, 3rd group).

Results. Both pharmacological agents studied (ghrelin and [D-Lys^3]-GHRP-6) performed different activity. Ghrelin increased the number of comings into the third alley (FR3/3) by 17% ($p<0.05$), and [D-Lys^3]-GHRP-6 increased the number of comings into the first alley (FR1/1) by 13% ($p<0.05$). Therefore, ghrelin increases the number of approaches to the feeder with low possibility but more power of reinforcement (triple reinforcement) whereas [D-Lys^3]-GHRP-6 increases the number of approaches to the feeder with a high (100%) possibility but less power of reinforcement (single reinforcement).

Conclusion. In conditioned food behavior, both the probable characteristics determined as the main and dominated, and motivational ones (power of reinforcement) are significant. In our case, the possibility of 33% (1/3) with triple account of reinforcing agent (reward) after administration of ghrelin was elevated that can be considered an element of gaming addiction or risk in general.

Keywords: ghrelin, [D-Lys^3]-GHRP-6, possible reinforcement, Ψ-shaped maze, model of food dependence, rats

Введение

Согласно представлениям Павловской физиологии, под подкреплением понимают физиологический механизм, способствующий превращению незначимого стимула в значимый сигнал. В поведенческих исследованиях для характеристики подкрепления, как правило, используют две компоненты – вероятность и силу (величину) подкрепления. Именно эти составляющие и лежат в основе формирования стратегий целенаправленного поведения. Вероятностное подкрепление при различной значимости подкрепления применяется главным образом для оценки особенностей обучения в инструментальных методиках, а в последнее время – и при моделированиикомпонентов игровой зависимости у грызунов [8, 13]. В этой ситуации важно не только получить данные по вероятностному обучению, но и правильно их оценить с точки зрения соотнесения (применимости) к нехимическим видам зависимости. В инструментальных методах обучения в качестве подкрепляющего стимула используют чаще всего пищу (обычно семечки или пищевые шарики из каши), поэтому не может возникать вопрос о физиологичности манипуляций (они всегда бесспорно физиологичны!), связанных с обучением. Второй аспект предполагает оценку и перенос акцентов с ситуации обучения (пусть существенно затрудненного) на элементы зависимости, что не всегда выглядит достаточно убедительным из-за самого пищевого (естественного) подкрепления [2]; возникает закономерный вопрос, в чем же тогда «нефизиологичность» подкрепления, если мы его соотносим с зависимостью?Стало быть, можно в экспериментальных условиях попытаться смоделировать компоненты зависимости типа обсессий или компульсий, характеризующих любую зависимость, манипулируя выбранными нами двумя компонентами обучения – вероятностью подкрепления и его силой. В своей работе мы апробировали достаточно сложный методобучения с пищевым подкреплением в лабиринте с оценкой каквероятности пищевого подкрепления, так и значимости (мотивационной силы) подкрепления (разной степени импульсивности), которая для голодного животного определяется количеством потребляемой пищи. Следовательно, само обучение с вероятностными характеристиками подкрепления и учетом силы подкрепления может достаточно правомерно рассматриваться в качестве основы игровой зависимости, имея ввиду азарт как наиболее яркое проявление зависимости [13]. Для анализа этой зависимости использовали грелин, имеющий прямое отношение к пищевому поведению [5, 6] и зависимости [7, 9-11], и антагонист его рецепторов [D-Lys^3]-GHRP-6, которые вводилиуже после обучения для выявления их действия на воспроизведение (экспрессию) выработанного навыка в лабиринте.

Известно, что для формирования игровойзависимости, как и химических форм зависимости (алкогольная, опиоидная, амфетаминовая) играют системы дофамина, серототонина и ряда нейропептидов головного мозга [1-4]. В данной работе мы специально выделили систему грелина как объект изучения и участия в игровой зависимости. Грелин в организме представлен тремя формами: ацелированныйгрелин (составляет приблизительно 10% всего пула пептидов грелина,

синтезируется в желудке и кишечнике), дезацилированныйгрелин (90%) и обестатин (3%). Грелин связывается с двумя типами специфических рецепторов (GHR1 и GHR2) на периферии и в центральной нервной системе, при этом центральные эффекты обусловлены, в основном, связыванием с GHR1 рецепторами грелина [6]. Дезацил-грелинчасто рассматривают как транспортную форму грелина [1, 13], хотя он способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с рецепторами игрелина, и других пептидов, например, кортиколиберина и нейропептидаY [6, 7].Грелин участвует в регуляции аппетита и активирует механизмы подкрепления [12]. Целью настоящей работы была апробация методаобучения в ситуации выбора силы и вероятности пищевого подкрепления в лабиринте при интраназальном введении грелинаи антагониста его рецепторов [D-Lys^3]-GHRP-6 у крыс.

Методика

Опыты выполнены на 44 крысах самцах Вистар массой 200-250 г.Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях специальной диеты, 70% от рациона, в середине каждой недели в течение суток давали 100% рациона. В виварии использовали инвертированный свет 8.00-20.00 при температуре 22±2^{o}C. Крыс в течение трех недель обучали побежкам в лабиринте с тремя рукавами и стартовым отсеком(Ψ-образной формы). В конце каждого рукава лабиринта автоматически подавалась кормушка.В кормушке 1 подавали 1 семечку в режиме FR1/1(fixedratio 1, то есть, каждая побежка в рукав 1 лабиринта подкреплялась пищей), в кормушке 2 – 2 семечки в видоизмененном режиме FR2/2 (то есть, каждая вторая побежка в рукаве 2 подкреплялась пищей), в кормушке 3 – 3 семечки в режиме видоизмененном FR3/3 (то есть, каждая третья побежка в рукаве 3 подкреплялась пищей).

Животное каждый день помещали на стартовую площадку и тестировали побежки в течение 10 мин. без подачи каких-либо световых или звуковых сигналов.Размер стартовой площадки составлял 35×50×35 см, размер каждого рукава – 50×15×35 см. Из всех взятых в опыт 44 крыс обучились 27, остальные животные были исключены из данного опыта (как правило, в конце 1-й недели обучения). Критерием обучения было выполнение не менее 15 правильных ответов (побежек) за 10-минутный период сессии. При этом животные могли выполнять от 15 до 50 правильных ответов. Продолжительность обучения составила 3 недели. После периода обучения и достижения критерия обучения в течение 4-х последовательных дней стабилизировали условный пищевой рефлекс. При этом каждый день после обученияинтраназальновсем животным вводили 0,9% NaCl раствор 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) с целью адаптации к интраназальному введению веществ и хэндлингу, и регистрировали число заходов в рукава лабиринта. В дальнейшем всех обученных животных делили на 3 группы по 9 крыс в каждой. 1-й группе животных после периода обучения и стабилизации навыка интраназальнооднократно вводили физиологический раствор (контроль), 2-й группе – грелин (20мкг/20 мкл/крыса, по 10 мкл в каждую ноздрю)и 3-й группе – антагонист рецепторов грелина[D-Lys^3]-GHRP-6 (20мкг/20 мкл/ крыса), препараты фирмы Tocris, Великобритания. Через 10 мин. после введения веществ крыс тестировали в лабиринте в течение 10 мин.

Полученные результаты обрабатывалиметодом однофакторного дисперсионного анализас повторными измерениями (ANOVA), а также применяли критерии попарных сравнений групп Стьюдента-Ньюмена-Кейлса и Данна.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика равновероятностного подкрепления при выработке пищевого рефлекса в Ψ-образном лабиринте в начальный период обучения представлена на рис. 1-А. Видно, что только на 4-5 дни обучения число заходов в подкрепляемые рукава лабиринта (FR1/1) достоверно возрастает ($p<0,05$) в сравнении с первыми днями обучения.

Если же использовали разновероятностое подкрепление (FR2/2 или FR3/3), то в первые дни обучения не регистрировали различий, но они стали определяться на 6-й день обучения (рис. 1-Б). В дальнейшем различий уже не было, поскольку рефлекс стабилизировался. Фактически, начиная с 8-10-го дня обучения крысы мало отличались по показателям (динамике) обучения друг от друга. Если крысы к концу 1-й нед. не обучались, то их исключали из дальнейшего опыта (всего было исключено 17 крыс из 44 опытных животных). Обучение продолжали до 3-х нед.

После 3-х нед. обучения животные, как правило, не проявляли ориентировочно-исследовательского поведения в стартовом отсеке лабиринта, при этом наблюдали целенаправленные побежки в рукава лабиринта, до 50 побежек к кормушкам за опыт.

Исследование стабилизации условного пищевого рефлекса в лабиринте показали, что после интраназального введения 0,9% NaCl процент числа заходов в рукава оставался на одном уровне в течение 4-х последовательных дней, то есть рефлекс нахождения пищи стабилизировался на одном уровне (табл. 1).

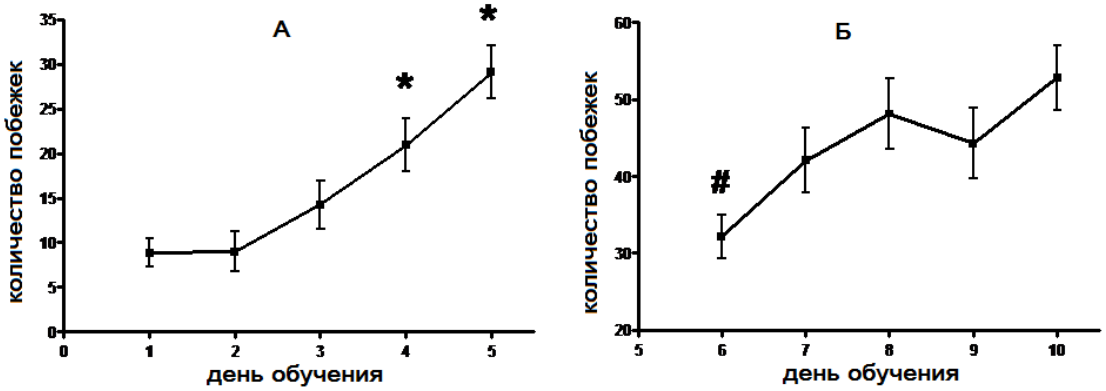


Рис. Динамика числа заходов в рукава лабиринта: А – в 1-ю фазу обучения с равновероятностным подкреплением. * – p<0,05 относительно 1-го дня обучения; Б – во 2-ю фазу обучения с разновероятностным подкреплением. # – p<0,05 относительно последующих дней обучения

Таблица 1. Динамика поведения животных в ситуации выбора вероятности и силы пищевого подкрепления после периода обучения в лабиринте (этап стабилизации навыка), M±m

Группы крыс	Процент числа заходов в рукава		
	1-й рукав	2-й рукав	3-й рукав
1-й день (0,9% NaCl раствор 20 мкл)	33,4±2,1	33,3±3,1	33,3±3,1
2-й день (0,9% NaCl раствор 20 мкл)	32,3±2,0	34,6±3,1	33,2±2,7
3-й день (0,9% NaCl раствор 20 мкл)	33,5±2,5	31,0±2,3	35,3±2,2
4-й день (0,9% NaCl раствор 20 мкл)	33,8±1,1	35,1±1,0	31,1±1,5
Средние значения за период стабилизации	33,3±1,9	33,5±2,4	33,2±2,4

Стабилизированный уровень выработанного навыка являлся исходной основой для оценки действия грелина и его антагониста. Оба исследованных фармакологических агента (грелин и антагонист его рецепторов [D-Lys^3]-GHRP-6) проявили активность, но разнонаправленную (табл. 2). После введения грелина наблюдали увеличение числа заходов в 3-й рукав (FR3/3, подкреплялся каждый третий заход в рукав) на 17% с 31,1±1,5 до 36,6±2,5 заходов (p<0,05), а после введения антагониста его рецепторов [D-Lys^3]-GHRP-6 – увеличение числа заходов в 1-й рукав (FR1/1, подкреплялся каждый заход в рукав) на 13% с 33,8±1,1 до 38,1±1,8 (p<0,05).

Следовательно, в работе показано, что введение грелина повышает число побежек в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления (тройное подкрепление), в то время как введение [D-Lys^3]-GHRP-6 увеличивает число побежек в рукав с высокой (100%) вероятностью, но меньшей величиной подкрепления (одинарное подкрепление). Из этого следует, что в условнорефлекторном пищевом поведении значимы не только вероятностные характеристики, которые исследователи химических видов зависимости выделяют как основные и определяющие [1, 2,7, 13], но и мотивационные параметры (сила подкрепления). В нашем случае, вероятность в 33% (1/3) при тройном количестве подкрепляющего агента (вознаграждения) при введении грелина достоверно повышалась, что может рассматриваться как элемент игровой зависимости, или азарта. Более того, антагонист рецепторов грелина снижал этот показатель в сравнении с группой грелина, хотя в сравнении с контрольной группой была отмечена только тенденция к снижению.Напротив, при высокой (100%) вероятности подкрепления грелин не менял числа заходов в подкрепляемый рукав, а его антагонист достоверно повышал этот показатель, что еще раз подчеркивает значение самого грелина как исключительно орексигенного фактора.Это подкрепляется сравнением результатов между режимами FR1/1 и FR3/3 в группе крыс, получавших антагонист грелина, когда в режиме FR1/1 регистрировали на 25% больше правильных ответов, чем в режиме FR3/3, то есть для крыс более важным было само подкрепление, а не его вероятность. Следовательно, в наших опытах показано, что для воспроизведения элементов игрового поведения в модели с пищевым подкреплением важно не

только вероятностные характеристики, но и сила подкрепляющего агента. Последняя, по-видимому, более точно определяет характеристику «азартности» в данной модели.

Таблица 2. Влияние грелина и антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 на поведение животных в ситуации выбора вероятности и силы пищевого подкрепления в лабиринте, M±m

Группа крыс, вещество	Процент числа заходов в рукава		
	1-й рукав (FR1/1), одинарное подкрепление	2-й рукав (FR2/2), двойное подкрепление	3-й рукав (FR3/3), тройное подкрепление
Контроль (0,9% NaCl раствор 20 мкл)	33,8±1,1	35,1±1,0	31,1±1,5
Грелин (20мкг/20 мкл/крыса)	32,6±2,5	30,8±2,9	36,6±2,5[а]
[D-Lys^3]-GHRP-6 (20мкг/20 мкл/ крыса)	38,1±1,8[а,б]	33,1±1,0	28,8±2,0[б,в]

Примечание: [а] – $p<0,05$ в сравнении с группой контроля; [б] – $p<0,05$ в сравнении с группой грелина, [в] – $p<0,01$ – с режимом FR1/1

Таким образом, мы адаптировали IOWA тест с вероятностным подкреплением при различной значимости (силе) подкрепления для оценки элементов игровой зависимости у грызунов. Изначально этот тест рассматривался для изучения игрового поведения крыс с фармакологическим анализом участия дофаминергической системы мозга в этих процессах [13]. Метод IOWA предполагает использование хинина в качестве отрицательного подкрепления и сахарозы – в качестве положительного подкрепления. Предложенный нами метод пищедобывательного поведения в 3-лучевом лабиринте не уступает тесту IOWAпо чувствительности и более физиологичен для грызунов, так как в качестве отрицательного подкрепления выступает отсутствие подачи пищи, а неаверсивные стимулы. Кроме того,применение элементов естественного питания,а не сахарозы, позволяет проводить длительные эксперименты в условиях пищевой депривации для оценки динамики формирования игровой зависимости и тестированияразличных фармакологических препаратов, как имеющих прямое отношение к пищевому поведению в целом (например, агонисты и антагонисты дофамина, серотонина, грелина, орексина и т. п.), так и влияющих на компоненты мотивационного поведения через неспецифические механизмы активации по типу arousal (судорожные в субтерапевтических дозах, психомоторные стимуляторы) или, напротив, подавления (седативные, нейролептики). Это тем более важно, поскольку и орексины, и грелины имеют прямое отношение к пищевому поведению, и варьирование экспериментальными условиями при сохранении физиологичности пищевого подкрепления позволяет более правильно сделать оценки на основании полученных результатов.

Поддержана грантом РФФИ №16-04-00954а.

Литература (references)

1. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. и др. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys^3]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №2. – С. 27-33. VinogradoP.M., TissenIY., LebedeA.A.,i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2015. – V.13, N2. – P. 27-33. (in Russian)]
2. Лебедев А.А., Бессолова Ю.Н., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Простой метод изучения орексигенных и подкрепляющих эффектов при электрической стимуляции латерального гипоталамуса у крыс // Вопросы наркологии. – 2018. – №1. – С.39-47. [Lebedev A.A., Bessolova Y.N., Bychkov E.R., Shabanov P.D. *Voprosy narkologii*. Journal of Addiction Problems. – 2018. –N1. – P. 39-47. (in Russian)]
3. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р.и др. Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобически есостояния у крыс, выращенных в социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №4. – С.24-31. [Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Bychkov E.R. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. –V.14, N4. –P. 24-31. (in Russian)]
4. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №3. – С.38-47. [Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Yakushina N.D. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. –2017. –V.15, N3. – P. 38-47. (in Russian)]

5. Хохлов П.П., Цикунов С.Г., Тиссен И.Ю. и др. Эффекты агониста и антагониста грелина на уровень эндогенного дезацил-грелина в структурах лимбической системы мозга при психоэмоциональном стрессе у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. –2017. – Т.15, №3. – С. 22-27. [Khokhlov P.P., Tsikunov S.G., Tissen I.Y. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2017. –V.15, N3. –P. 22-27. (in Russian)]
6. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., Морозов В.И. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // Психическое здоровье. – 2017. – №5. – С. 3-11. [Shabanov P.D., Vinogradov P.M., Lebedev A.A., Morozov V.I. *Psychicheskoe zdorovie*. Psychic Health. – 2017. – N5. – P. 3-11. (in Russian)]
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д. и др. Влияние фенамина на поведенческие компоненты обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения в тесте закапывания шариков у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, №3. – С. 46-52. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Yakushina N.D. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. –V.14,N3. – P. 46-52. (in Russian)]
8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // Наркология. – 2017. – №1(181). – С.3 2-37. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Yakushina N.D. i dr. *Narkologiya* Narcology. – 2017. – N1(181). – P. 32-37 (in Russian)]
9. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А. Влияние грелина и его антагониста [D-Lys3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизированных крыс // Вопросы наркологии. – 2017. – №7. – С. 22-31. [Shabanov P.D., Morozov V.I., Lebedev A.A. *Voprosy narkologii*. Journal of Addiction Problems. – 2017. – N7. – P. 22-31. (in Russian)]
10. Шабанов П.Д., Морозов В.И., Лебедев А.А. Влияние антагониста грелина [D-Lys3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизированных крыс // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т.35, №4. – С. 41-46. [ShabanovP.D., MorozovV.I., LebedevA.A. *Izvestiya Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* Izvestia of the Russian Military Medical Academy. – 2016. – V.35, N4. – P. 41-46 (in Russian)]
11. Шабанов П.Д., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Морозов В.И. Хроническая алкоголизация и отмена этанола меняют содержание дезацил-грелина в головном мозге крыс // Вопросы наркологии. – 2017. – №8. – С. 26-35. [Shabanov P.D., Khokhlov P.P., Bychkov E.R., Morozov V.I. *Voprosy narkologii*. Journal of Addiction Problems. –2017. – N8. – P. 26-35 (in Russian)]
12. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №3. – С. 28-37. [Yakushina N.D., Tissen I.Y., Lebedev A.A. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2017. – V.15, N3. – P. 28-37. (in Russian)].
13. De Visser L., Homberg J.R., Mitsogiannis M. et al. Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making // Frontiers in Neurosciences. – 2011. –V.10, N5(A109). – P. 1-21.

Информация об аторах

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Якушина Наталья Дмитриевна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Грамота Константин Евгеньевич – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Тиссен Илья Юрьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru