

©Коллектив авторов

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ мРНК РЕЦЕПТОРА ОРЕКСИНА ПЕРВОГО ТИПА (OX1R) В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС, СКЛОННЫХ К ИМПУЛЬСИВНОСТИ В ПОВЕДЕНИИ

Э.А. Сексте^{1*}, А.А. Лебедев¹, Е.Р. Бычков¹, М.И. Айранетов^{1,2}, К.Е. Грамота¹, И.Ю. Тиссен¹, П.Д. Шабанов^{1,3}

¹Институт экспериментальной медицины,

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; *эл. почта: sekste_edgar@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Орексин и его рецепторы вовлечены в механизмы патологического влечения к алкоголю и психоактивным веществам. Система орексина также участвует в механизмах нехимических форм зависимости — пищевой и игровой. Целью настоящего исследования было изучение уровня мРНК рецепторов орексина в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре мозга крыс, склонных к повышенной импульсивности в поведении, в модели для изучения элементов игровой зависимости. Для этого использовали вариант метода Iowa Gambling Task в трёхлучевом лабиринте. Структуры мозга выделяли на 22 день эксперимента. Экспрессия гена орексинового рецептора первого типа (OX1R) была выше в гипоталамусе на 122% и гиппокампе на 149% у крыс, предпочитавших получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности по сравнению с группой животных, предпочитавших низкий уровень подкрепления, но со 100% степенью вероятности. В префронтальной коре, напротив, не наблюдалось достоверных изменений в уровне мРНК OX1R. При исследовании уровня мРНК орексинового рецептора второго типа (OX2R) достоверных изменений у крыс, склонных к повышенной импульсивности в поведении, в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре отмечено не было. Данные указывают на вовлечённость OX1R в гипоталамусе и гиппокампе в механизмы, опосредующие импульсивное поведение и выбор животными значимости положительного подкрепления в условиях его различной силы и вероятности.

Ключевые слова: импульсивное поведение; игровая зависимость; мозг; орексин; OX1R; OX2R

DOI: 10.18097/PBMC20216705411

ВВЕДЕНИЕ

Орексиновые (OX) нейроны расположены в латеральном гипоталамусе [1,2] и продуцируют два пептида: OX-A и OX-B, которые образуются из общего предшественника. OX-A состоит из 33 аминокислотных остатков, имеет два внутрипочечных дисульфидных мостика, его N-концевая последовательность включает полиглутаминовый фрагмент, C-конец амидирован. OX-B состоит из 28 аминокислотных остатков, амидированный с C-конца. Эти пептиды по-разному связываются с двумя типами орексиновых рецепторов — рецептором OX1R и рецептором OX2R. OX1R имеет большее сродство в отношении OX-A, тогда как OX2R — равное сродство в отношении OX-A и OX-B [2]. Гомология первичных структур OX1R и OX2R составляет 64%. Эти рецепторы по-разному распределены в головном мозге, и ряд исследований показал, что они, вероятно, играют разную роль в организации поведения [3]. Было высказано предположение, что в то время как OX2R важен для регуляции функций, связанных с возбуждением, OX1R играет более важную роль в управлении мотивационными функциями [3]. Показано, что орексины головного мозга модулируют потребление пищи, возбуждение, реакции на стресс, употребление алкоголя и аддиктивных средств [4, 5]. В последние годы установлено участие орексина и его рецепторов в нехимических формах зависимости — игровой и пищевой [5-7].

В международных классификаторах современных редакций (ICD-10 и DSM-5) игровая зависимость выделяется в виде отдельного заболевания и имеет все характеристики, свойственные другим видам зависимости: развитие толерантности (привыкание), развитие собственно зависимости и соответствующего ей синдрома отмены [6]. Несмотря на общее признание игромании как самостоятельного заболевания, не существует единых или общепринятых подходов к терапии данного заболевания, как нет и ни одного зарегистрированного по данному показанию лекарственного средства.

Стимулом для проведения настоящего исследования послужили данные об участии нейропептидов и моноаминов в повышении импульсивности [6]. Определено также участие гормонов стресса и стресс-зависимых пептидов. Изменения в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы непосредственно связаны с проявлением импульсивности в поведении при формировании игровой зависимости. В частности, игровая зависимость связана с высоким уровнем кортизола и адреналина [8]. В импульсивном поведении при формировании игровой зависимости участвует ряд нейропептидов: кортиколиберин (CRF), орексин, грелин и опиоиды [6]. Особый интерес могут представлять нейропептиды, для которых доказано участие в формировании других форм зависимостей и механизмах подкрепления. К таким нейропептидам относится, в частности, орексин.

Методы скрининговой диагностики игромании сосредоточены на использовании опросников, а наиболее объективным способом оценки степени проявления импульсивности субъекта в лабораторных условиях является метод Iowa Gambling Task, основанный на помещении субъекта в ситуацию непредсказуемого или частично предсказуемого выбора с разноразностным подкреплением и последующей оценке способности испытуемого рационально действовать в условиях непредсказуемого выбора для максимизации собственной выгоды. В последние годы Iowa Gambling Task стал применяться в опытах на животных. В нашей лаборатории был разработан вариант модели данного теста в трёхлучевом лабиринте у крыс [6]. Особенностью предложенной нами модификации метода Iowa Gambling Task на животных, в отличие от ряда аналогичных моделей, используемых в других лабораториях, лежит фактическое отсутствие наказания в рукавах лабиринта, где животное может получить максимальное положительное подкрепление. Отрицательным подкреплением в данной модели служит не предъявление аверсивного или болевого раздражителя в промежутках между выдачами более значимого положительного подкрепления, а простое отсутствие подкрепления. Это придает исследованию некоторые нюансы. В данной модели отсутствует жёсткий стрессующий компонент, способный породить страх наказания или даже привести к невротизации. Такая модель в большей степени соответствует не гемблингу (зависимости от азартных игр, сопряжённых с неизбежными проигрышами), а скорее геймингу (зависимостью от компьютерных игр), что гораздо более актуально в современных условиях.

Система орексинов головного мозга вовлечена в механизмы игровой зависимости [6], однако сведения об экспрессии генов *OX1R* и *OX2R* в головном мозге остаются не известными. Экспрессия генов *OX1R* и *OX2R* наблюдается во всех областях мозга, хотя и в разной степени. При этом *OX1R* экспрессируется в большей степени в эмоциогенных структурах мозга [9]. Показано, что повышенная импульсивность является основой для реализации центральных механизмов игровой зависимости [6]. В связи с недостаточной изученностью экспериментальных данных о роли орексиновых рецепторов в механизмах повышенной импульсивности сравнительно мало.

Целью настоящего исследования было изучение уровня мРНК *OX1R* и *OX2R* в мозге крыс, склонных к повышенной импульсивности, в модели изучения элементов игровой зависимости. Определение уровня экспрессии генов *OX1R* и *OX2R* производили в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре экспериментальных животных.

МЕТОДИКА

В работе было использовано 68 половозрелых крыс-самцов линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных "Рапполово" (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария

в стандартных клетках при свободном доступе к воде и пище (стандартный брикетированный корм) в условиях инвертированного света 8.00-20.00 при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Установка для оценки степени импульсивности в лабораторных условиях состояла из стартовой площадки ($35 \times 50 \times 35$ см) и трёх рукавов по $50 \times 15 \times 35$ см. Использовали вариант метода Iowa Gambling Task в трёхлучевом лабиринте [6]. В конце каждого рукава установки находилась кормушка. В качестве вознаграждения служили пищевые гранулы (45 мг, "Noyes", США). Крысу помещали на стартовую площадку, затем она совершала побег по рукаву лабиринта и достигала пищевого подкрепления. Когда крыса возвращалась обратно на стартовую площадку, в кормушку, расположенную в конце посещённого рукава, автоматически подавалась новая порция пищевого подкрепления. Автоматически определяли число заходов в рукава и выходы из них в течение 10 мин, для каждой крысы эксперимент производился один раз в день. В дни эксперимента животных кормили только после окончания опыта в течение 4 ч, поэтому к следующему опыту животных 20 ч выдерживали без пищи. В первые 5 дней эксперимента животные привыкали к установке: заход в первый рукав лабиринта подкреплялся 1 гранулой, заход во второй рукав — 2 гранулами, заход в третий рукав — 3 гранулами. На 6 день животных переводили на стандартный режим кормления, и эксперименты в лабиринте не проводили. На 7 день животных так же не помещали в лабиринт, но возобновляли 20-часовую пищевую депривацию. С 8-го по 18-й дни исследования проводили обучение животных: в кормушку 1-го рукава подавали 1 гранулу при каждой побежке в данный рукав, в кормушку 2-го рукава подавали 2 гранулы после каждого второго посещения данного рукава, в кормушку 3-го рукава — 3 гранулы после каждого третьего его посещения [6].

На 19–21 дни эксперимента проводили тестирование животных в течение 10 мин для разделения их на группы по уровню импульсивности. Критерием отнесения животных к той или иной группе служило количество заходов в 1-й или 3-й рукав. Доля заходов в тот или иной рукав должна была составлять не менее 50% от числа всех заходов в рукава лабиринта. Крыс, предпочитающих посещать 1-й рукав, то есть получать низкое вознаграждение, но с высокой (100%) вероятностью отнесли к группе А с низким уровнем импульсивности. Крыс, предпочитающих посещать 3-й рукав, то есть получать высокое вознаграждение, но с самой низкой долей вероятности выделили в группу Б с высоким уровнем импульсивности. Остальные животные составили группу С (рис. 1). После тестирования в лабиринте, на 22-й день эксперимента, крыс групп А и Б декапитировали. Образцы структур мозга (гипоталамус, гиппокамп, префронтальная кора) немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения ПЦР-анализа. Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol ("Ambion", США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Синтез кДНК проводили

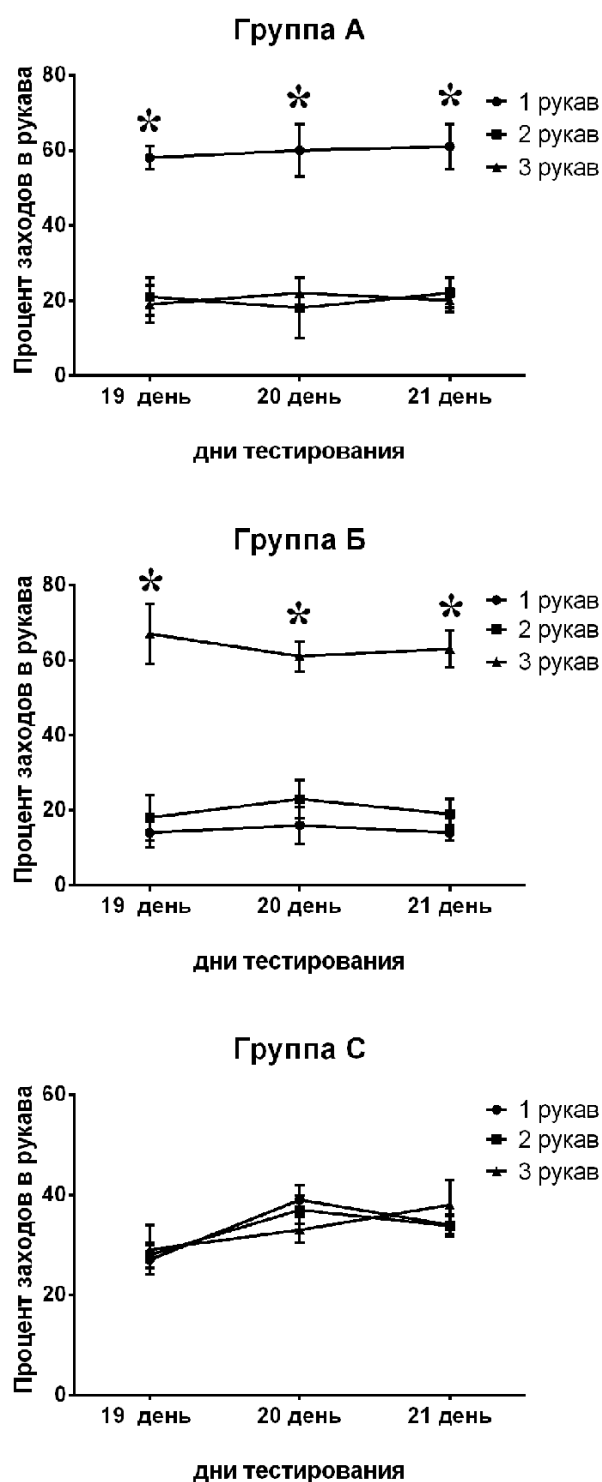


Рисунок 1. Количество заходов в рукава лабиринта в тесте Iowa Gambling Task у животных с разным уровнем импульсивности в поведении. По оси ординат — процент заходов в разные рукава лабиринта. * — $p < 0,001$ достоверные различия между группами.

Таблица. Последовательности праймеров для ПЦР

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>GAPDH</i>	5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'
<i>OX1R</i>	5'-GTGGCAAATTTCTGGGAGCAG-3'	5'-GCTCTGCAAGGACAAGGACT-3'
<i>OX2R</i>	5'-CAACCTCTCCCTGGCTGATG-3'	5'-AAGAACCAAGTCTCGGTGATG-3'

методом обратной транскрипции в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы, “Promega”, США). ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Mx3005P, “Stratagene”, США) проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green (“Синтол”, Россия) и смесь специфических прямых и обратных праймеров, подобранных и синтезированных в компании “Beagle” (Россия) (таблица). Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии генов *OX1R* и *OX2R* для каждой структуры отдельно методом $2^{-\Delta\Delta C(T)}$ [10]. Ген домашнего хозяйства (*GAPDH*) был выбран исходя из того, что ранее проведенные исследования свидетельствуют о незначительном изменении экспрессии данного гена при различных экспериментальных условиях [11].

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакет программ GraphPad Prizm v.6. Для проверки нормальности распределений полученных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения числа заходов в рукава лабиринта в различные дни тестирования животных использовали двухфакторный дисперсионный анализ с применением поправки Бонферрони для множественных сравнений. Для сравнения данных по экспрессии генов орексиновых рецепторов в структурах мозга применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых 5 дней эксперимента, во время привыкания животных к экспериментальной установке, у крыс наблюдалась локомоторная активность и исследовательские реакции в пределах стартовой площадки и рукавов лабиринта. На второй неделе эксперимента пищевой рефлекс стал полностью доминировать в поведении животных и крысы целенаправленно заходили в рукава лабиринта к кормушкам с пищевыми гранулами. К концу третьей недели эксперимента крысы осуществляли до 130 побегов к кормушкам в течение 10 мин тестирования, и у них выявлялось предпочтение к заходам в определённые рукава лабиринта. Крыс, предпочитающих заходить в 1-й рукав лабиринта, то есть получать высокую степень вероятности положительного подкрепления, но с низким уровнем вознаграждения (1 гранула) рассматривали как животных с низким уровнем

импульсивности — группа А. В общей популяции из 68 крыс-самцов было выявлено 15 таких животных (22,1%). В группу Б выделили животных с высоким уровнем импульсивности. Крысы предпочитали заходить в 3-й рукав лабиринта, то есть стремились к получению более высокого вознаграждения (3 гранулы), но с низкой долей вероятности. В группу Б вошло 11 особей, 16,2% от общего числа исследованных животных. Оставшиеся 42 крысы составили группу С (61,7%). Данные по количеству числа побегов в рукава лабиринта на 19, 20 и 21 дни эксперимента представлены на рисунке 1. У животных группы А количество побегов в первый рукав лабиринта было достоверно выше по сравнению с количеством заходов в другие рукава. В группе Б число заходов у крыс в третий рукав лабиринта было выше по сравнению с количеством побегов в другие рукава установки. В группе С животные не предпочитали ни один из рукавов лабиринта.

У крыс с различным уровнем импульсивности в поведении сравнивали содержание мРНК генов рецепторов орексина *OX1R* и *OX2R* в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре больших полушарий. Экспрессия гена *OX1R* была выше в гипоталамусе на 122% ($p < 0,05$) и гиппокампе на 149% ($p < 0,05$) у крыс, предпочитающих получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности (группа Б) по сравнению с группой животных, предпочитающих низкий уровень подкрепления, но со 100% степенью вероятности (группа А). В префронтальной коре не наблюдали достоверных различий в уровне мРНК *OX1R* между исследуемыми группами животных (рис. 2). При оценке экспрессии гена *OX2R* достоверных изменений у крыс, склонных к риску, в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре отмечено не было (рис. 3). Полученные данные указывают на вовлечённость мРНК *OX1R* в гипоталамусе и гиппокампе в механизмы, опосредующие повышенную импульсивность поведения.

Результаты настоящего исследования во многом согласуются с данными литературы. Ранее было показано, что у мышей C57BL/6J, склонных к повышенной импульсивности, в тесте Iowa Gambling Task выявляется высокий уровень дофамина в гиппокампе [12]. Показано, что активация орексиновых рецепторов на дофаминергических нейронах вызывает значительный выброс дофамина из пресинаптических терминалей в структурах лимбической системы [13]. Известно, что в гиппокампе экспрессируются преимущественно орексиновые рецепторы *OX1R*, которые опосредуют возбуждающее действие на его нейроны. Центральное введение селективного антагониста рецептора орексина *OX1R* SB-334867 в поле CA1 гиппокампа ухудшало консолидацию и извлечение памятного следа в водном лабиринте Морриса [14]. Установлено, что крысы после удаления гиппокампа начинают ориентироваться только на высоко вероятные события [15]. Возможно, что высокий уровень экспрессии генов орексиновых рецепторов *OX1R*,

наблюдающийся в гиппокампе у животных, склонных к повышенной импульсивности в поведении, опосредует активацию нейронов гиппокампа на сигналы маловероятных событий в тесте Iowa Gambling Task. Настоящее исследование не выявило изменений уровня *OX1R* в префронтальной коре у крыс, склонных к импульсивности, в модели игровой зависимости. В то же время ранее показано, что орексиновые рецепторы 1 типа *OX1R* в префронтальной коре вовлекаются в формирование алкогольной зависимости [16]. По-видимому, различия в полученных данных отражают особенности включения системы орексина в механизмы игровой зависимости в гиппокампе и в большей степени связаны с оценкой вероятности и величины вознаграждения [15].

Предполагается, что для реализации игровой зависимости существует определённый уровень тревожно-фобического состояния. Показано, что орексины играют значимую роль в регуляции нервных и гуморальных механизмов, опосредующих формирование эмоциональной памяти, ассоциированной со стрессом [17]. Активация орексиновых рецепторов *OX1R* в эмоциогенных структурах мозга способствует поддержанию ответа на стресс и их углублению, вплоть до неспецифической реакции избегания. Это может быть связано с взаимодействием между системами ОХ и кортиколиберина [17]. Анатомические и функциональные исследования предоставили доказательства проекций нейронов CRF на нейроны ОХ и наоборот [18]. Эти исследования показали, что нейроны ОХ реагируют на стресс и могут активироваться CRF системой. Очевидно, что и CRF, и ОХ-А играют важную роль в развитии связанного с зависимостью поведения. Орексин может модулировать оценку стресса и вероятности достижения подкрепляющего стимула. Полученные данные показали повышение уровня экспрессии *OX1R* в гипоталамусе крыс, предпочитающих получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности. Возможно, повышенная стимуляция орексиновых рецепторов опосредует стресс-зависимые механизмы развития игровой зависимости.

При исследовании уровня мРНК *OX2R* в отличие от уровня мРНК *OX1R* достоверных изменений у крыс, склонных к повышенной импульсивности в поведении, в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре отмечено не было. Ответ, по-видимому, необходимо искать в особенностях активации рецепторов *OX1R* и *OX2R* у крыс, предпочитающих получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности. *OX1R*, в частности, способен формировать гетеродимерные структуры как с опиоидными [19], так и с каннабиноидными рецепторами [20], которые участвуют в механизмах подкрепления и зависимости [21], а для *OX2R* характерна гетеродимеризация только между двумя вариациями рецептора [22]. Локализация *OX1R* и *OX2R* в головном мозге совпадает только частично, и имеющиеся различия указывают на то, что их функции различаются [19].

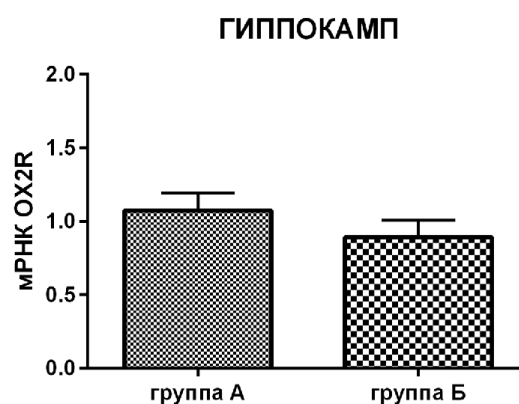
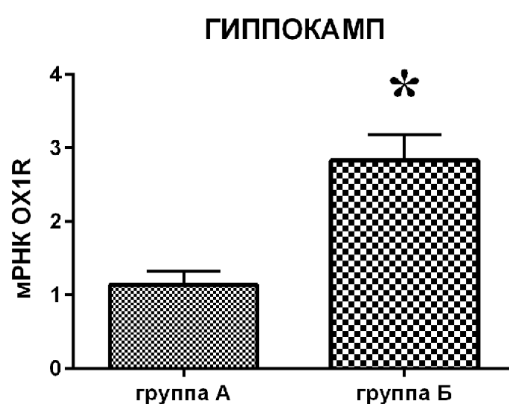
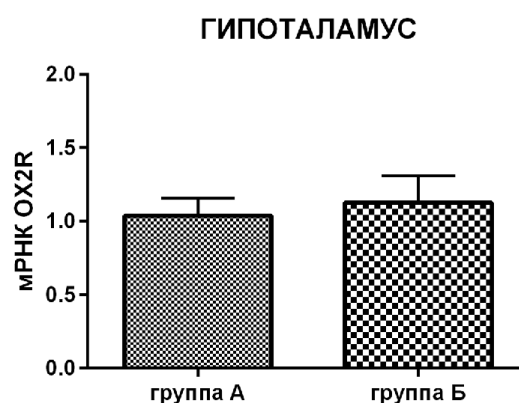
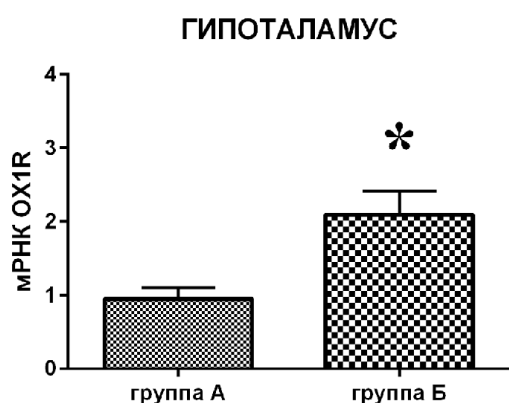
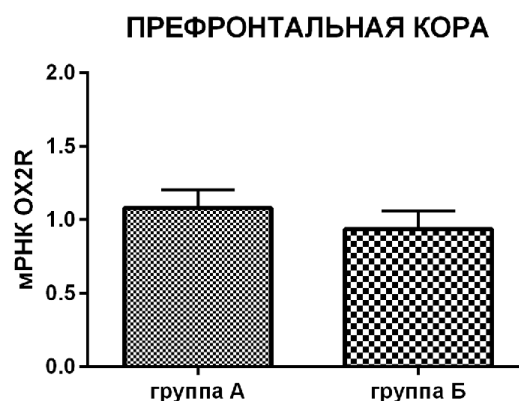
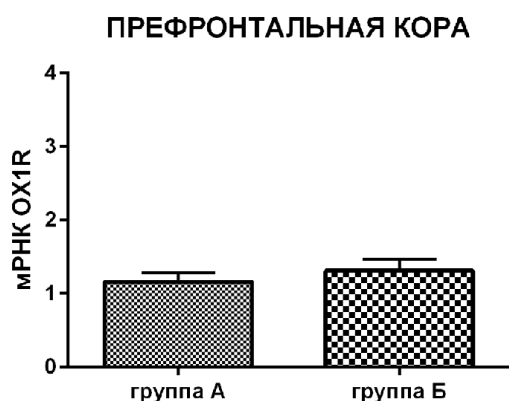


Рисунок 2. Уровень экспрессии гена рецептора орексина первого типа *OX1R* в структурах мозга крыс, предпочитающих получать низкое вознаграждение, но с высокой (100%) вероятностью подкрепления (группа А) и животных, предпочитающих получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности подкрепления (группа Б). По оси ординат — условные единицы. * — $p < 0,05$ достоверные различия между группами.

Рисунок 3. Уровень экспрессии гена рецептора орексина второго типа *OX2R* в структурах мозга крыс, предпочитающих получать низкое вознаграждение, но с высокой (100%) вероятностью подкрепления (группа А) и животных, предпочитающих получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности подкрепления (группа Б). По оси ординат — условные единицы. * — $p < 0,05$ достоверные различия между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Несмотря на большое число работ по изучению повышенной импульсивности в поведении, как основы для формирования механизмов игровой зависимости, остаётся много неясных и противоречивых вопросов. Известно, что орексин и его рецепторы вовлечены в механизмы импульсивности в поведении, однако

сведения об экспрессии генов *OX1R* и *OX2R* в структурах головного мозга мало изучены. В настоящих исследованиях показано, что уровень мРНК *OX1R* достоверно увеличивается в гиппокампе у крыс, предпочитающих получать высокое вознаграждение, но с низкой долей вероятности, в сравнении с группой крыс, предпочитающих получать низкое вознаграждение, но с высокой долей

вероятности. По-видимому, это отражает особенности включения системы орексина в механизмы импульсивности в поведении при вовлечении *OX1R* преимущественно гиппокампа, в большей степени связанного с оценкой вероятности вознаграждения. Это подтверждается нашими ранее проведенными исследованиями об увеличении уровня *OX1R* в гиппокампе при синдроме отмены алкоголя у хронически алкоголизированных крыс, когда активируется поиск этанола при субъективно низкой вероятности вознаграждения [16].

Полученные в настоящей работе данные показали повышение уровня мРНК *OX1R* в гипоталамусе крыс с повышенной импульсивностью в поведении. Мы полагаем, это связано с взаимодействием между системами ОХ и CRF. Изменение баланса этих систем может быть стимулом для формирования игровой зависимости и вызывать стремление получить положительное подкрепление.

При исследовании уровня мРНК *OX2R* в отличие от уровня мРНК *OX1R* достоверных изменений у крыс, склонных к повышению импульсивности в поведении, в гипоталамусе, гиппокампе и префронтальной коре отмечено не было. Данные, полученные в работе, подтвердили предположение о том, что экспрессия *OX2R* играет важную роль для регуляции функций, связанных с возбуждением, а *OX1R* — в управлении эмоциональными и мотивационными функциями системы ОХ.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счёт средств Института экспериментальной медицины (ИЭМ) в рамках государственного задания по теме “Разработка оригинальных нейрорепродуктивных средств на основе новых молекулярных мишеней”, шифр 0557-2019-0005.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все опыты проведены в соответствии с протоколом GLP о гуманном отношении к животным (Директива Европейского сообщества №2010/63/ЕС). Используемые методы были одобрены этическим комитетом по уходу и использованию животных ИЭМ (протокол № 2/15 от 26.02.2015 г).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. de Lecea L. (2012) Prog. Brain Res., **196**, 234-248.
2. Sakurai T., Amemiya M. (1998) Cell, **92**, 573-585.
3. James M.H., Mahler S.V., Moorman D.E., Aston-Jones G. (2017) Curr. Top. Behav. Neurosci., **33**, 247-281.
4. Sharf R., Sarhan M., di Leone R.J. (2010) Brain Res., **1314**, 130. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.028
5. Lebedev A.A., Bessolova Yu.N., Efimov N.S., Bychkov E.R., Drobolenkov A.V., Shabanov P.D. (2020) Research Results in Pharmacology, **6**(1), 81-91.
6. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. (2020) Вопросы наркологии, **187**(4), 24-44. [Shabanov P.D., Yakushina N.D., Lebedev A.A. (2020) Voprosy narkologii, **187**(4), 24-44.]
7. Choi M.R., Cho H., Chu J.W., Yoo J.H., Kim D.J. (2020) J. Behav. Addict., **9**(1), 93-104.
8. Geisel O., Panneck P., Hellweg R., Wiedemann K., Muller C.A. (2015) Psychiatry Res., **226**, 97-102.
9. Hervieu G., Cluderay J., Harrison D., Roberts J., Leslie R. (2001) Neuroscience, **103**(3), 777-797.
10. Livak K.J., Schmittgen T.D. (2001) Methods, **25**(4), 402-408.
11. Wang S., Wang J., Lv X. (2018) Int. J. Molec. Med., **41**, 3527-3536.
12. Pittaras E., Callebort J., Chennaoui M., Rabat A., Granon S. (2016) Brain Struct. Funct., **221**(9), 4615-4629.
13. Narita M., Nagumo Y., Hashimoto S., Narita M., Khotib J., Miyatake M., Sakurai T., Yanagisawa M., Nakamachi T., Shioda S., Suzuki T. (2006) J. Neuroscience, **26**(2), 398-405.
14. Akbari E., Naghdi N., Motamedi F. (2006) Behav. Brain. Res., **173**(1), 47-52.
15. Симонов П.В. (1981) Эмоциональный мозг, Наука, Москва, 215 с. [Simonov P.V. (1981) Emocional'nyj mozg, Nauka, M, 215 p.]
16. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. (2018) Биомедицинская химия, **64**(5), 451-454. [Ayrapetov M.I., Sekste E.A., Eresko S.O., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. (2018) Biomeditsinskaya Khimiya, **64**(5), 451-454.] DOI: 10.18097/PBMC20186405451
17. Tissen I., Lebedev A., Shabanov P., Kurbanov R., Bagaturiya G., Hohlov K., Proshin S. (2019) Georgian Medical News, **290**, 127-131.
18. Harris G.C., Aston-Jones G. (2006) Trends Neurosci., **29**(10), 571-577.
19. Franco R., Casadó V., Cortés A., Mallol J., Ciruela F., Ferré S., Lluís C., Canela E.I. (2008) Br. J. Pharmacol., **153**(1), 90-98.
20. Ellis J., Pediani J.D., Canals M., Milasta S., Milligan G. (2006) J. Bio. Chem., **281**(50), 38812-38824.
21. Becker J.B., Meisel R.L. (2007) in: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Springer, pp. 739-774. DOI: 10.1007/978-0-387-30405-2_20
22. Wang C., Pan Y., Zhang R., Bai B., Chen J., Randeva H.S. (2014) Biochim. Biophys. Acta., **1843**(3), 652-663.

Поступила в редакцию: 16. 04. 2021.
После доработки: 06. 09. 2021.
Принята к печати: 20. 09. 2021.

INCREASE IN THE LEVEL OF OREXIN RECEPTOR 1 (*OX1R*) mRNA IN THE BRAIN STRUCTURES OF RATS PRONE TO IMPULSIVITY IN BEHAVIOR

E.A. Sekste^{*}, *A.A. Lebedev*¹, *E.R. Bychkov*¹, *M.I. Airapetov*^{1,2}, *K.E. Gramota*¹, *I.Yu. Thyssen*¹, *P.D. Shabanov*^{1,3}

¹Institute of Experimental Medicine,

12 Acad. Pavlov str., St. Petersburg, 197376 Russia; *e-mail: sekste_edgar@mail.ru.

²St. Petersburg State Medical Pediatric University, 2 Litovsky str., St. Petersburg, 199034 Russia

³Kirov Military Medical Academy, 6 Acad. Lebedev str., St. Petersburg, 194100 Russia

Orexin and its receptors are involved in the mechanisms of pathological craving for alcohol and psychoactive drugs. The orexin system is also involved in the mechanisms of non-chemical forms of addiction: binge eating and gambling. The aim of this work was to study the level of orexin receptor mRNA in the hypothalamus, hippocampus, and prefrontal cortex of rats prone to impulsivity in behavior in a model for studying the elements of gambling addiction (a variant of the Iowa Gambling Task test). Brain structures were isolated on the 22nd day of the experiment. The expression of the *OX1R* gene was higher in the hypothalamus by 122% and in the hippocampus by 149% in rats that preferred to receive a high reward, but with a low probability as compared with a group of animals that preferred a low level of reinforcement, but with a 100% probability. In the prefrontal cortex, on the contrary, no significant changes were observed in the level of *OX1R* mRNA. The level of *OX2R* mRNA insignificantly changed in the hypothalamus, hippocampus, and prefrontal cortex of rats prone to impulsivity in behavior. The data indicate involvement of *OX1R* in the hypothalamus and hippocampus in mechanisms mediating impulsive behavior and the choice of the significance of positive reinforcement in terms of its varying strength and probability.

Key words: impulsive behavior; gambling; brain; orexin; *OX1R*; *OX2R*

Funding. The study was financed from the budget of Institute of Experimental Medicine.

Received: 16.04.2021, revised: 06.09.2021, accepted: 20.09.2021.