

УДК 616.092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321624>

Научная статья



Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс

А.А. Лебедев¹, В.В. Лукашкова¹, А.Г. Пшеничная¹, Е.Р. Бычков¹,
В.А. Лебедев¹, В.В. Русановский², П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

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

Актуальность. В настоящее время ощущается дефицит работ, посвященных роли системы грелина в механизмах подкрепления и эмоционального поведения. Ранее нами были изучены свойства антагониста GHSR1A [D-Lys3]-GHRP-6 снижать отрицательные эмоциональные состояния, вызванные стрессом.

Цель — изучение участия нового пептидного антагониста рецепторов GHSR1A агрелакса в механизмах контроля эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 42 крысах-самцах линии Вистар. Интраназально за 10 мин до тестирования поведения вводили агрелакс 1 мкг/мл (или воду) объемом 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю). Использовали батарею поведенческих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле, закапывание шариков, чужак — резидент, оценка тревожно-фобического состояния (ТФС).

Результаты. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» время нахождения в светлом рукаве и число свешиваний с открытого рукава увеличивались по сравнению с животными, не получавшими препарат ($p < 0,05$). В тесте закапывания шариков число подъемов с опорой на стенку камеры и число закопанных шариков снижались после введения агрелакса по сравнению с животными, не получавшими препарат ($p < 0,05$). В тесте «открытое поле» у крыс, которым вводили агрелакс, снижалось число обнюхиваний ($p \leq 0,01$). В тесте ТФС у крыс после введения агрелакса снижалось время спуска с платформы по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). В тесте «чужак — резидент» после введения агрелакса снижалось число актов индивидуального поведения ($p \leq 0,01$) и число актов, относящихся к защитному поведению ($p \leq 0,05$).

Заключение. Новый пептидный антагонист рецепторов GHSR1A агрелакс участвует в механизмах контроля эмоционально-исследовательского поведения у крыс. Агрелакс снижает уровень тревожности и исследовательскую активность. Полученные сведения дают основания для разработки новых подходов к лечению расстройств фобического спектра с использованием препаратов, модулирующих грелиновую регуляцию.

Ключевые слова: грелин; антагонист GHSR1A; агрелакс; тревожность.

Как цитировать:

Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., Лебедев В.А., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 1. С. 71–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321624>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321624>

Research Article

A new ghrelin receptor antagonist agrelax participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats

Andrei A. Lebedev¹, Valeriya V. Lukashkova¹, Anna G. Pshenichnaya¹, Eugeny R. Bychkov¹, Viktor A. Lebedev¹, Vladimir V. Rusanovsky², Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

BACKGROUND: Currently, no study has investigated on the role of ghrelin in the reinforcing system and emotional behavior. Previously, we examined the properties of GHSR1A antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 to reduce negative emotional states caused by stress.

AIM: To study the involvement of a new peptide antagonist of the GHSR1A receptor agrelax in the control of emotional-exploratory behavior and anxiety in rats.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were performed on 42 male Wistar rats. The behavior of rats was observed; agrelax 1 µg/mL (or water) with a volume of 20 µL (10 µL in each nostril) was administered intranasally. A battery of behavioral tests was used: an elevated plus maze, an open field, a marble test, an intruder-resident test, and an anxiety-phobic state assessment (FS).

RESULTS: In the elevated plus maze test, the time spent in the light arm and the number of hangings from the open arm increased in the test animals compared with animals that did not receive the drug ($p < 0.05$). After the administration of agrelax, the number of balloons buried and the number of elevations supported by the wall of the chamber in the marble test decreased compared with that in animals that did not receive the drug ($p < 0.05$). In the open field, agrelax-infected rats showed a decrease in the number of sniffs ($p \leq 0.01$). In the FS test after the agrelax administration, the time of descent from the platform decreased compared with the control ($p \leq 0.05$). In the "intruder-resident" test, individual behavior ($p \leq 0.01$) and protective behavior ($p \leq 0.05$) decreased after agrelax administration.

CONCLUSION: A new peptide antagonist of the GHSR1A receptor agrelax is involved in the control of emotional-exploratory behavior in rats. Agrelax reduced anxiety levels and exploratory activity. The results provide grounds for the development of new approaches to the treatment of phobic spectrum disorders using drugs that modulate ghrelin regulation.

Keywords: ghrelin; GHSR1A antagonist; agrelax; anxiety.

To cite this article:

Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, Bychkov ER, Lebedev VA, Rusanovsky VV, Shabanov PD. A new ghrelin receptor antagonist agrelax participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):71–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn321624>

Received: 05.02.2022

Accepted: 12.03.2023

Published: 30.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пептидный гормон грелин, открытый в конце XX в. [1], вырабатывается в слизистой оболочке желудка и кишечника, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (деацилигрелин) и обестатин [2]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: GHSR1A и GHSR1B, при этом биологическую активность связывают только с первой формой — GHSR1A. Рецепторы GHSR1A располагаются в основном в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область по крышки [3]. В большинстве исследований показано, что грелин принимает участие в регуляции аппетита [4], контролирует поисковое поведение нахождения психостимуляторов [5] и алкоголя [6], участвует в физиологической реакции мозга на стресс [7]. Как возможные мишени участия грелина в стрессорной реакции рассматриваются кортиколиберин-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса и ряда экстрагипоталамических структур расширенной миндалины (центральное ядро миндалины, прилежащее ядро, ядро ложа конечной полоски и безымянная субстанция), опосредующих механизмы подкрепления и зависимости [8]. Исследования показали, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны [9] и, как следствие, гипоталамо-гипофизно-надпочечниковую систему [10]. Активация этой системы важна, если грелин может выполнять защитную роль против развития депрессивных симптомов при хроническом стрессе [11].

В настоящее время ощущается явный дефицит исследовательских работ, посвященных роли экстрагипоталамической системы грелина в эмоционально-исследовательской активности, не совсем ясны и механизмы влияния рецепторов грелина на системы подкрепления и эмоционального поведения при различных воздействиях среды. Ранее показано, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны и, как следствие, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [12]. Исследователи подчеркивают, что грелин играет защитную роль против развития депрессивных симптомов при стрессе [13].

В ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» был создан пептидный антагонист грелина агрелакс, активный в отношении GHSR1A рецепторов грелина [14]. Ранее нами были изучены свойства антагониста GHSR1A [D-Lys3]-GHRP-6 снижать отрицательные эмоциональные состояния, вызванные стрессом [11]. Целью исследования было изучение участия нового пептидного антагониста рецепторов GHSR1A агрелакса в механизмах контроля эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 42 крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г. Животных содержали группами по 8–9 особей в клетках (53 × 32 × 19 см) при искусственном 12-часовом освещении и температуре 22 ± 2 °C. У крыс последовательно (с перерывами 24–48 ч) тестировали поведение, предварительно за 10 мин до тестирования интраназально вводили агрелакс, антагонист рецепторов грелина, в концентрации 1 мкг/мл (или воду) объемом 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) [11]. Для достижения поставленной цели использовали батарею поведенческих тестов: открытое поле, крестообразный приподнятый лабиринт, тест закапывания шариков, тест «чужак — резидент», оценку тревожно-фобического состояния (ТФС). Выборка для каждой группы животных составляла не менее 8–10 крыс. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, а также дисперсионного анализа по методу ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

Исследование поведения крыс в «открытом поле»

Свободную двигательную активность животных исследовали в классическом тесте «открытое поле», представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см и имеющего 16 отверстий (норок) диаметром 3 см каждая. Освещенность открытого поля составляла 100 лк. Продолжительность одного опыта — 3 мин. Регистрировали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, груминговые реакции, число болюсов дефекаций и уриаций, характеризующих эмоциональность.

Исследование агрессии в тесте «чужак — резидент»

К половозрелому самцу, находящемуся в клетке, подсаживали более мелкое животное. Регистрировали общее число поведенческих актов агрессии и защиты, а также общее количество поведенческих проявлений.

Исследования поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Установка представляла собой лабиринт, который состоял из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и число выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Таблица 1. Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после интраназального введения агрелакса ($M \pm m$)**Table 1.** Animal behavior in the elevated cruciform maze test after the intranasal administration of agrelax ($M \pm m$)

Время нахождения в отдельных отсеках лабиринта, с	Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Центр	16,61 ± 7,00	5,31 ± 1,66*
Открытый рукав	8,33 ± 6,55	23,97 ± 1,54*
Свешивание	5,45 ± 2,28	28,68 ± 7,85*
Открытый рукав + свешивание	13,78 ± 7,77	30,65 ± 7,23
Закрытый рукав	208,26 ± 12,56	184,43 ± 7,57
Выглядывание	61,36 ± 13,99	0,63 ± 0,53**
Закрытый рукав + выглядывание	269,62 ± 11,65	264,06 ± 7,99
Число переходов из рукава в рукав	22,13 ± 3,07	11,75 ± 2,57*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между сравниваемыми группами крыс.

Тревожно-фобическое состояние крыс

Тревожно-фобическое состояние крыс исследовали по видоспецифическим реакциям крыс на предъявление серии этологически приемлемых тест-стимулов, провоцирующих состояние тревожности и страха в специальной установке, подробно описанной в работе А.А. Лебедева и др. [15]. Суммировали баллы по каждому тесту, затем проводили их сравнение по группам животных.

Тест закапывания шариков

Тест рассматривается как модель обсессивно-компульсивного расстройства, связанного с навязчивыми идеями и действиями. В клетку размером 20 × 25 × 17 см помещали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 мин. По истечении этого времени подсчитывали число закопанных шариков, закрытых опилками более чем на $\frac{2}{3}$. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза [16, 17].

Статистическая обработка полученных материалов

Для статистической обработки полученных данных применяли пакеты программ GraphPad Prizm v.5 и SPSS SigmaStat 3.0. Для оценки соответствия распределений случайных величин применяли критерий нормальности Колмогорова — Смирнова. Для сравнения контрольных и экспериментальных групп использовали

непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений и метод однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию Ньюмана — Кейлса. Данные представлены в виде «среднее арифметическое ± средне-квадратичное отклонение».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» оценивалась анксиолитическая активность антагониста грелина. Фиксировали время нахождения в светлом и темном рукавах, количество свешиваний, груминг и количество перебежек. В контрольной группе крыс время нахождения в светлом рукаве и число свешиваний с открытого рукава составило соответственно 8,33 ± 6,55 и 5,45 ± 2,28 с. В группе животных, получавших интраназально антагонист рецепторов грелина агрелакс, время нахождения в светлом рукаве и число свешиваний увеличивались по сравнению с животными, не получавшими препарат, соответственно до 28,68 ± 7,85 и 28,68 ± 7,85 с ($p < 0,05$). После введения агрелакса у животных снижались время выглядываний ($p < 0,01$), нахождение в центре лабиринта ($p < 0,05$) и количество переходов из рукава в рукав ($p < 0,05$) (табл. 1).

В тесте закапывания шариков поведение крыс, которым интраназально вводили агрелакс, отличалось от поведения контрольных животных (табл. 2). В группе животных, получавших интраназально рецепторов грелина

Таблица 2. Поведение животных в тесте закапывания шариков после интраназального введения агрелакса ($M \pm m$)**Table 2.** Animal behavior in the balloon burial test after the intranasal administration of agrelax ($M \pm m$)

Показатели	Контрольные животные (H_2O)	Животные после введения агрелакса
Число закопанных шариков, n	11,38 ± 0,90	9,88 ± 0,04*
Число подъемов с опорой на стенку камеры, n	7,12 ± 0,56	5,45 ± 0,13*

* $p < 0,05$.

агрелакс, число закопанных шариков и число подъемов с опорой на стенку камеры снижалось по сравнению с животными, не получавшими препарат ($p < 0,05$).

В тесте «открытое поле» (табл. 3) у крыс, которым интраназально вводили агрелакс, выявлено увеличение времени пробежек ($p < 0,01$), но число пересеченных квадратов не изменялось. Кроме того, у животных после введения препаратов по сравнению с крысами, которым вводили воду, достоверно ($p < 0,01$) снижалось время, количество и вероятность возникновения обнюхиваний, а также количество и время обнюхивания вокруг себя ($p < 0,01$). Общее количество актов за опыт у животных после интраназального введения агрелакса было достоверно ниже, чем у контрольных животных ($p < 0,05$).

ТФС крыс после введения агрелакса по общей сумме баллов не отличалось от контрольных животных (табл. 4). В то же время у группы животных, которым вводили агрелакс, в 1-м тесте снижалось время спуска с платформы и, соответственно, средний балл по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

В тесте «чужак — резидент» определяли коммуникативные поведенческие акты, акты агрессии, а также общее число двигательных актов (табл. 5). У животных после интраназального введения агрелакса снижалось количество актов индивидуального поведения ($p < 0,01$) и общее количество актов за опыт ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными крысами. После введения агрелакса у животных было выявлено также снижение количества паттернов, относящихся к защитному поведению,

Таблица 3. Поведение животных в тесте «открытое поле» после интраназального введения агрелакса ($M \pm m$)

Table 3. Animal behavior in the open field test after the intranasal administration of agrelox ($M \pm m$)

Паттерны		Контрольные животные (H ₂ O)	Животные после введения агрелакса
Локомоция	<i>n</i>	19,00 ± 2,51	17,63 ± 2,64
	<i>p</i>	0,130 ± 0,014	0,138 ± 0,017
	<i>t</i>	16,60 ± 1,98	40,84 ± 6,22**
Обнюхивание	<i>n</i>	67,63 ± 2,69	55,00 ± 2,28**
	<i>p</i>	0,472 ± 0,005	0,348 ± 0,009*
	<i>t</i>	115,17 ± 4,62	85,94 ± 5,99**
Движение на месте	<i>n</i>	39,25 ± 2,41	25,75 ± 1,77**
	<i>p</i>	0,277 ± 0,020	0,216 ± 0,024
	<i>t</i>	23,35 ± 2,29	14,26 ± 1,92**
Груминг	<i>n</i>	1,63 ± 0,53	3,13 ± 0,55
	<i>p</i>	0,012 ± 0,004	0,026 ± 0,005
	<i>t</i>	9,27 ± 3,34	14,40 ± 2,62
Вертикальные стойки	<i>n</i>	2,13 ± 1,04	4,63 ± 1,61
	<i>p</i>	0,014 ± 0,007	0,036 ± 0,011
	<i>t</i>	1,90 ± 1,20	5,68 ± 1,93
Стойки с упором	<i>n</i>	4,75 ± 1,18	5,75 ± 1,49
	<i>p</i>	0,033 ± 0,007	0,044 ± 0,010
	<i>t</i>	5,29 ± 1,08	6,21 ± 1,57
Исследование норк	<i>n</i>	8,75 ± 1,09	11,25 ± 2,05
	<i>p</i>	0,060 ± 0,006	0,089 ± 0,014
	<i>t</i>	7,50 ± 0,55	11,65 ± 2,42
Фризинг	<i>n</i>	0	0
	<i>p</i>	0	0
	<i>t</i>	0	0
Покой	<i>n</i>	0,13 ± 0,12	0,25 ± 0,24
	<i>p</i>	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,002
	<i>t</i>	0,92 ± 0,90	1,04 ± 1,01
Сумма всех актов		143,25 ± 5,38	123,38 ± 6,20*
Пересеченные квадраты	<i>n</i>	39,00 ± 4,55	38,38 ± 6,34
Количество болюсов		1,75 ± 0,37	1,00 ± 0,38

n — число актов, *t* — время акта; *p* — вероятность возникновения акта. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между сравниваемыми группами крыс.

Таблица 4. Оценка тревожно-фобического состояния у самцов крыс после введения агрелакса ($M \pm m$)**Table 4.** Assessment of the anxiety-phobic state in male rats after agrelox administration ($M \pm m$)

Тесты	Контрольные животные (H ₂ O)	Животные после введения агрелакса
Тест 1. Спуск с платформы	2,25 ± 0,49	1,01 ± 0,50*
Тест 2. Проход через отверстие	0,13 ± 0,08	0,38 ± 0,18
Тест 3. Выход из «домика»	3,38 ± 0,08	3,31 ± 0,09
Тест 4. Выход из центра «открытого поля»	0,13 ± 0,12	0,13 ± 0,12
Тест 5. Пячение в «Открытом поле»	0	0
Тест 6. Пячение на действие руки	0,88 ± 0,29	0,88 ± 0,29
Тест 7. Затаивание	0,25 ± 0,24	0,35 ± 0,25
Тест 8. Вокализация	0,38 ± 0,18	0,25 ± 0,16
Тест 9. Прижатие ушей	0,13 ± 0,12	0,13 ± 0,12
Сумма баллов	7,50 ± 0,79	7,31 ± 0,70

* $p < 0,05$ между сравниваемыми группами крыс.

по сравнению с крысами, которым интраназально вводили воду ($p < 0,05$).

Таким образом, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» антагонист грелина агрелакс проявил умеренную анксиолитическую активность, увеличивая время пребывания в светлом рукаве по сравнению с контрольными животными, а также число выглядываний из закрытого рукава и число перебежек из рукава в рукав. При этом в тесте закапывания шариков после введения агрелакса наблюдалось снижение числа закопанных шариков как отражение уменьшения абсессивно-компульсивного состояния тревожности. Кроме того, в тесте ТФС отмечено снижение латентного времени спуска с платформы. Это согласуется с экспериментальными и клиническими данными, согласно которым блокада грелиновых рецепторов антагонистом [D-Lys3]-GHRP-6 снижала проявления тревожности и страха после стресса социальной изоляции [18]. Полученные в настоящих экспериментах данные согласуются также с нашими ранее полученными результатами интраназального курсового (7 дней) введения антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 после предъявления витального стрессорного

воздействия [18]. В тесте «чужак — резидент» показано отсутствие выраженного действия агрелакса на внутри-видовую коммуникационную активность, что согласуется с данными П.Д. Шабанова и др. [19]. При анализе полученных данных в тесте «открытое поле» показано, что на фоне введения агрелакса достоверно снижались число обнюхиваний, движений на месте и суммы всех актов за опыт. Это согласуется с литературными данными о том, что анти-депрессанты блокируют активацию поведения, вызванного введением грелина. При этом грелин проникает из кровотока через гематоэнцефалический барьер, накапливается в нейронах гиппокампа, вызывая повышение активности животных, и действует непосредственно на рецепторы GHSR-1A [20]. Рецептор 1A в мозге располагается в экстрагипоталамических структурах мозга, не только в гиппокампе, но и других эмоциогенных структурах мозга: миндалине, вентральной области покрышки, прилежащем ядре [21]. Широкое распределение грелинового рецептора в мозге предполагает его участие в различных физиологических функциях организма, в том числе организации эмоций и мотиваций [22]. В то же время к функциям грелина, которые реализуются через гипоталамус,

Таблица 5. Поведение крыс в тесте «чужак — резидент» после интраназального введения агрелакса ($M \pm m$)**Table 5.** Behavior of rats in the “stranger–resident” test after the intranasal administration of agrelox

Поведение		Контрольные животные (H ₂ O)	Животные после введения агрелакса
Индивидуальное поведение	<i>n</i>	47,63 ± 2,86	28,00 ± 2,50**
	<i>p</i>	0,610 ± 0,018	0,513 ± 0,044
Коммуникативное поведение	<i>n</i>	21,75 ± 2,77	18,88 ± 2,95
	<i>p</i>	0,274 ± 0,025	0,332 ± 0,030
Защитное поведение	<i>n</i>	8,75 ± 1,96	7,88 ± 2,17
	<i>p</i>	0,105 ± 0,018	0,134 ± 0,028
Агрессивное поведение	<i>n</i>	0,88 ± 0,39	1,13 ± 0,58
	<i>p</i>	0,011 ± 0,005	0,021 ± 0,009
Сумма всех актов	<i>n</i>	79,00 ± 6,11	55,89 ± 5,06**

n — количество актов за опыт, *p* — вероятность; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между сравниваемыми группами крыс.

относятся контроль пищевого поведения, метаболизма и энергии [23]. Рецептор 1А экспрессируется в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, где локализуется нейропептид Y, также регулирующий прием пищи и чувство насыщения [24].

ВЫВОДЫ

Таким образом, агрелакс, новый антагонист OX1R, обладает анксиолитическими свойствами и снижает исследовательскую активность. Ранее у антагониста грелина [D-Lys3]-GHRP-6 были выявлены анксиолитические свойства, но после хронического стресса социальной изоляции [18]. У интактных животных [D-Lys3]-GHRP-6 не вызывал анксиолитического эффекта. Полученные сведения дают основания для разработки новых фармакологических подходов к лечению расстройств фобического спектра с использованием препаратов, модулирующих грелиновую регуляцию.

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: В.В. Лукашкова, А.Г. Пшеничная, Е.Р. Бычков, В.А. Лебедев, В.В. Русановский — написание статьи, анализ данных; А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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: V.V. Lukashkova, A.G. Pshenichnaya, E.R. Bychkov, V.A. Lebedev, V.V. Rusanovsky — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — general concept discussion.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. 1999. Vol. 402. P. 656–660. DOI: 10.1038/45230
2. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M., et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // *Pharmacol Rev*. 2009. Vol. 61, No. 4. P. 430–481. DOI: 10.1124/pr.109.001958
3. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2002. Vol. 87, No. 6. P. 2988–2991. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739
4. Perello M., Sakata I., Birnbaum S., et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // *Biol Psychiatry*. 2010. Vol. 67, No. 9. P. 880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030
5. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats // *Science*. 1979. Vol. 205, No. 4403. P. 319–321. DOI: 10.1126/science.366665
6. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L., Engel J.A. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system // *Addict Biol*. 2011. Vol. 16, No. 1. P. 82–91. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x
7. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // *Eur J Neurosci*. 2010. Vol. 32, No. 4. P. 632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
8. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E., et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // *J Comp Neurol*. 2006. Vol. 494, No. 3. P. 528–548. DOI: 10.1002/cne.20823
9. Kaur S., Ryabini A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of periculomotorocorticotin-containing neurons // *Alcoholism Clin Exp Res*. 2010. Vol. 34, No. 9. P. 1525–1534. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x
10. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 2. ID e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462
11. 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. DOI: 10.17816/RCF15328-37
12. Abizaid A., Liu Z.-W., Andrews Z.B., et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite // *J Clin Invest*. 2006. Vol. 116, No. 12. ID 3229–3239. DOI: 10.1172/JCI29867
13. Shabanov P.D., Airapetov M.I., Sekste E.A., et al. Serum unacylated ghrelin concentrations and expression of GHSR mRNA in the rat brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014. Vol. 14, No. S-2. ID S653. DOI: 10.1016/S0924-977X(14)71050-8
14. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. Т. 18, № 1. С. 5–22. DOI: 10.7816/RCF1815-22.
15. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина агрелакса 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. DOI: 10.17816/RCF15338-47

16. 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

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

18. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 4. С. 38–45. DOI: 10.17816/RCF15438-45

19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // *Медико-биологические и социально-*

психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 65–73. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

20. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C.A.F. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons // *Neuroscience*. 1993. Vol. 53, No. 2. P. 303–306. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90197-n

21. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // *Horm Metab Res*. 2009. Vol. 41, No. 11. P. 814–821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462.148

22. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F., et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release // *Science*. 1996. Vol. 273, No. 5277. P. 974–977. DOI: 10.1126/science.273.5277.974.79

23. Muller T.D., Perez-Tilve D., Tong J., et al. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010. Vol. 1, No. 2. P. 159–167. DOI: 10.1007/s13539-010-0012-4.114

24. Willesen M.G., Kristensen P., Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat // *Neuroendocrinology*. 1999. Vol. 70, No. 5. P. 306–316. DOI: 10.1159/000054491.156

REFERENCES

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656–660. DOI: 10.1038/45230

2. Chen Ch-Y, Asakawa A, Fujimiya M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev*. 2009;61(4):430–481. DOI: 10.1124/pr.109.001958

3. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2002;87(6):2988–2991. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8739

4. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010;67(9):880–886. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030

5. Carroll ME, France CP, Meisch RA. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science*. 1979;205(4403):319–321. DOI: 10.1126/science.366665

6. Jerlhag E, Eggecioglu E, Dickson SL, Engel JA. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol*. 2011;16(1):82–91. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x

7. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2010;32(4):632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

8. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol*. 2006;494(3):528–548. DOI: 10.1002/cne.20823

9. Kaur S, Ryabini AE. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of periaqueductal gray-containing neurons. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2010;34(9):1525–1534. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01237.x

10. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2):e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462

11. Yakushina ND, Tissen IY, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):28–37. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15328-37

12. Abizaid A, Liu Z-W, Andrews ZB, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006;116(12):3229–3239. DOI: 10.1172/JCI29867

13. Shabanov PD, Airapetov MI, Sekste EA, et al. Serum unacylated ghrelin concentrations and expression of GHSR mRNA in the rat brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;14(S-2):S653. DOI: 10.1016/S0924-977X(14)71050-8

14. Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Neurochemical mechanisms and pharmacology of ghrelin. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(1):5–22. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF1815-22.

15. Lebedev AA, Pshenichnaya AG, Yakushina ND, et al. Effect of astressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):38–47. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15338-47

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

17. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of addiction problems*. 2020;(4):24–44. (In Russ.) DOI: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

18. Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, et al. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behav-

ior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):38–45. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15438-45

19. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. The role of ghrelin in control of emotional, explorative and motor behavior in experimental posttraumatic stress disorder. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018;(1):65–74. (In Russ.) DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

20. Dickson SL, Leng G, Robinson ICAF. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neuroscience*. 1993;53(2):303–306. DOI: 10.1016/0306-4522(93)90197-n

21. Ueberberg B, Unger N, Saeger W, et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Horm Metab Res*. 2009;41(11):814–821. DOI:10.1055/s-0029-1233462.148

22. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996;273(5277):974–977. DOI: 10.1126/science.273.5277.974.79

23. Muller TD, Perez-Tilve D, Tong J, et al. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):159–167. DOI: 10.1007/s13539-010-0012-4.114

24. Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1999;70(5):306–316. DOI: 10.1159/000054491.156

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Валерия Владимировна Лукашкова, аспирант, e-mail: lukashkova@mail.ru

Анна Геннадьевна Пшеничная, e-mail: pscanna@mail.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>; eLibrary SPIN: 1103262; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Владимир Васильевич Русановский, д-р мед. наук, профессор; e-mail: rusvv@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Andrei A. Lebedev**, Dr. Sci. (Biol., Pharmacology), professor, head of the Laboratory; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Valeriya V. Lukashkova, postgraduate student; e-mail: lukashkova@mail.ru

Anna G. Pshenichnaya, e-mail: pscanna@mail.ru

Eugeny R. Bychkov, Dr. Sci. (Med., Pathophysiology), head of the Laboratory; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci. (Biol.), researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-8106>; eLibrary SPIN: 1103262; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Vladimir V. Rusanovsky, Dr. Sci. (Med.), professor; e-mail: rusvv@mail.ru

Petr D. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author