

УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202201-210>

Научная статья



Действие аналогов кисспептина на поведение *Danio rerio*

А.А. Лебедев¹, А.А. Блаженко¹, В.А. Гольц¹, А.С. Девяшин¹, В.А. Лебедев¹, С.В. Казаков¹,
А.А. Байрамов^{1,2}, П.П. Хохлов¹, Е.Р. Бычков¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Кисспептин 1 (Kiss1) рыб действует на систему серотонина мозга у *Danio rerio*, снижая тревожно-фобические реакции. Ген кисспептина (*kiss1*) костистых рыб — консервативный ортолог гена кисспептина (*KISS1/Kiss1*) млекопитающих.

Цель — исследовать возможное анксиолитическое действие аналогов кисспептина Kiss1 млекопитающих у *Danio rerio* в сравнении с антидепрессантами серотонинового типа действия.

Материалы и методы. Использовали тест новизны: рыбу помещали сначала в мерный стакан с растворенным фармакологическим веществом (или H₂O), а затем в просмотровый аквариум на 6 мин, где автоматически регистрировали траекторию движения, длину пути, число перемещений в верхнюю часть аквариума, время пребывания в нижней части аквариума, число и время паттерна «фризинг».

Результаты. В ответ на новизну помещения в просмотровый аквариум рыбы реагируют погружением на дно, увеличением фризинга и снижением числа перемещений в верхнюю половину аквариума. На фоне антидепрессантов кломипрамина, пароксетина или тразодона (0,5 мг – 1 мг на 1000 мл воды) рыбы находились не только в нижней, но и в верхней части просмотрового аквариума. Средняя длина пути существенно не изменялась. Время пребывания в нижней части аквариума снижалось более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой животных и проявляло дозозависимый эффект. Число перемещений в верхнюю часть аквариума за опыт существенно увеличивалось. Аналоги кисспептина млекопитающих «Cloud Clone» (США) в дозе 0,01–1 мг на 1 л воды вызывали сходную картину поведения у рыб в ответ на новизну. В то же время эффекты аналогов кисспептина оказались ниже, чем у антидепрессантов. Наиболее эффективная доза для действия изученных аналогов кисспептина соответствовала 0,1 мг на 1 л воды.

Заключение. Таким образом, аналоги кисспептина Kiss1 млекопитающих снижают тревожно-фобические реакции на новизну у *Danio rerio*. Данные об однонаправленных эффектах аналогов кисспептина млекопитающих и антидепрессантов серотонинового типа действия подтверждают потенциальную роль Kiss1 в модуляции серотонин-зависимого поведения у *Danio rerio*. Полученные данные подтверждают гипотезу, что кисспептин может участвовать в регуляции тревожно-фобических состояний, по-видимому, для поддержания эмоциональных аспектов репродуктивного поведения, таких как половая мотивация и возбуждение.

Ключевые слова: *Danio rerio*; кисспептины; тревожность; страх; антидепрессанты; серотонин.

Как цитировать:

Лебедев А.А., Блаженко А.А., Гольц В.А., Девяшин А.С., Лебедев В.А., Казаков С.В., Байрамов А.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Действие аналогов кисспептина на поведение *Danio rerio* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 201–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202201-210>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202201-210>

Research Article

Effects of kisspeptin analogues on the behavior of *Danio rerio*

Andrei A. Lebedev¹, Aleksandra A. Blazhenko¹, Vladanka A. Golts¹,
Aleksandr S. Devyashin¹, Viktor A. Lebedev¹, Sergei V. Kazakov¹, Alekber A. Bayramov^{1, 2},
Platon P. Khokhlov¹, Eugenio R. Bychkov¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Previously has been shown that fish kisspeptin 1 (Kiss1) acts on the brain's serotonin system to reduce anxiety-phobic reactions in *Danio rerio*. The kisspeptin gene (*kiss1*) of teleost fish is also a conservative orthologue of the kisspeptin gene (*KISS1/Kiss1*) of mammals.

AIM: In this work we investigated the possible anxiolytic effect of mammalian kisspeptin analogs Kiss1 in *Danio rerio* in comparison with antidepressants of the serotonin-type of action.

MATERIALS AND METHODS: A novelty test was used: the fish was first placed in a beaker with a dissolved pharmacological substance (or H₂O), and then in a viewing tank for 6 min, where the trajectory of movement, the length of the path, the number of movements to the upper part of the tank, the time spent in the lower part of the tank, number and time of the "freezing" were automatically recorded.

RESULTS: It is shown that, in response to the novelty of being placed in a viewing tank, fish react by moving to the bottom, increasing freezing, and reducing the number of movements to the upper half of the tank. Against the background of antidepressants clomipramine, paroxetine or trazodone (0.5–1 mg per 1 l of water), the fish were not only in the lower, but also in the upper part of the viewing tank. The average path length did not change significantly. The time in the lower part of the tank decreased by more than 2 times compared with the control group of animals and showed a dose-dependent effect. The number of movements to the upper part of the tank per experience increased significantly. Mammalian kisspeptin analogues Cloud Clone (USA) in a dose 0.01–1 mg per 1 l of water caused a similar patterns of behavior in fish in response to novelty. At the same time, the effects of kisspeptin analogs were lower than those of antidepressants. The most effective dose for the action of the studied kisspeptin analogs was 0.1 mg per 1 l of water.

CONCLUSIONS: Thus, mammalian kisspeptin analogs Kiss1 reduce anxiety-phobic responses to novelty in *Danio rerio*. Data on the unidirectional effects of mammalian kisspeptin analogs and serotonin-type antidepressants support the potential role of Kiss1 in modulating serotonin-dependent behaviours in *Danio rerio*. The data obtained support the hypothesis that kisspeptin may be involved in the regulation of anxiety-phobic states, apparently to maintain the emotional aspects of reproductive behavior, such as sexual motivation and arousal.

Keywords: *Danio rerio*; kisspeptins; anxiety; fear; antidepressants; serotonin.

To cite this article:

Lebedev AA, Blazhenko AA, Golts VA, Devyashin AS, Lebedev VA, Kazakov SV, Bayramov AA, Khokhlov PP, Bychkov ER, Shabanov PD. Effects of kisspeptin analogues on the behavior of *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):201–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202201-210>

Received: 07.04.2022

Accepted: 25.05.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кисспептин — гипоталамический нейропептид, пептидный продукт гена *KISS-1* и эндогенный агонист рецептора Kiss1 (Kiss-R). Кисспептин, действуя центрально, стимулирует секрецию гонадолиберина (GnRH). Он взаимодействует с другими нейропептидами для генерации GnRH, а также играет определенную роль в регуляции полового поведения [1]. Источником кисспептина служит пептид, состоящий из 145 аминокислот (препрокисспептин), который затем трансформируется в его непосредственный предшественник кисспептина, состоящий из 54 аминокислот. Из кисспептина-54 в дальнейшем синтезируются пептиды кисспептин-14, кисспептин-13 и кисспептин-10 [2]. Нейроны кисспептина присутствуют в гипоталамической области, но их нейронные мишени не ограничиваются только гипоталамусом [3]. Более того, недавние исследования на млекопитающих показали экспрессию Kiss1 в нескольких областях мозга, включая медиальную миндалину [4]. В то же время информация о потенциальной роли экстрагипоталамических Kiss-R остаются ограниченными. У костистых рыб идентифицированы два гомологичных гена (*kiss1* и *kiss2*), кодирующие кисспептин [5]. Ген *kiss1* — консервативный ортолог гена *Kiss1* млекопитающих, тогда как ген *kiss2* был обнаружен в ядрах гипоталамуса только у позвоночных, не являющихся млекопитающими, включая земноводных и костистых рыб [6]. У рыбок *Danio rerio* мРНК *kiss1* и *kissr1* преимущественно экспрессируются в вентральной уздечке (vHb) [7]. У позвоночных, не являющихся млекопитающими, дорсальная уздечка (dHb) и vHb гомологичны медиальной (mHb) и латеральной (LHb) уздечке у млекопитающих [8]. LHb у приматов регулирует поведение избегания наказания [9], а у грызунов она контролирует тревогу и страх [10]. Это позволяет предположить, что vHb не млекопитающих, гомологичная LHb млекопитающих, может модулировать реакцию страха. Кроме того, vHb проецирует нейронные волокна Kiss1 на медиальные ядра шва (MR) [7], где располагаются серотонинергические нейроны у *Danio rerio* [11]. Эти данные указывают на потенциальную роль Kiss1-Kiss-R1 уздечки в модуляции серотонин-зависимых функций, таких как тревога и страх. Роль Kiss1 в управлении тревогой и страхом впервые была показана в исследованиях O. Satoshi и соавт. [12].

Цель. Поскольку ген *kiss1* у костистых рыб — консервативный ортолог гена *Kiss1* млекопитающих, участвующий в регуляции тревоги и страха, мы сделали предположение о возможном анксиолитическом действии аналогов кисспептина Kiss1 млекопитающих у *Danio rerio* и сравнили их с веществами серотонинового действия, в частности, антидепрессантами. В настоящем исследовании для изучения тревоги и страха мы использовали тест новизны, описанный в наших предыдущих публикациях [13, 14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. В работе использованы 138 половозрелых рыб *Danio rerio* (zebrafish) в возрасте 6–8 мес. (молодые половозрелые животные, жизненный цикл до 5 лет) фирмы «Аква Питер», выращенные в ФГБНУ «ИЭМ» — *Danio rerio*, дикий тип (wild type). Для тестирования использовали интактных животных после двухнедельного периода адаптации к помещению и аквариумам водоизмещением 40 л по 20–30 животных в каждом. Температуру воды 25–27 °С поддерживали постоянно. Животных содержали в стандартных условиях светового режима (8:00–20:00) при температуре помещения 22 ± 2 °С, кормили дважды в день стандартным кормом «Tetramin tropical flakes».

Тест стресса новизны. Для экспериментов оценки новизны применяли стандартный просмотрный аквариум, используемый для изучения тревожно-фобических реакций у *Danio rerio* [15, 16]. Он имел водоизмещение 1,5 л, трапециевидную форму, высоту 15 см и ширину 7 см. Длина аквариума в основании составляла 22 см, в верхней части — 28 см. Такая конструкция позволяет минимизировать латеральные движения рыбки и свободно наблюдать за вертикальными и горизонтальными движениями. Поскольку данный поведенческий тест основывается главным образом на инстинкте поиска защиты от незнакомой обстановки погружением на дно [17, 18], аквариум был разделен чертой на две равные части — верхнюю и нижнюю. Рыбка помещалась сначала в мерный стакан водоизмещением 200 мл с растворенным фармакологическим веществом (или водой) на 5 мин, затем в предстартовый аквариум с водой (10 × 10 × 10 см) на 5 мин и далее в просмотрный аквариум на 6 мин, где регистрировали двигательную активность за опыт (длина трека рыбки), число переходов в верхнюю и нижнюю половины аквариума и время нахождения в них. Автоматически регистрировали число и время паттернов «фризинг» (обездвиживание или «примерзание») за опыт, которые обычно наблюдаются при стрессе новизны и отражают уровень тревожности животного [19]. Поведение регистрировали автоматически с помощью системы NoldusEthoVision XT7, которая позволяет просмотреть видеотреки рыбки. Система дает возможность как снимать показания в цифровом выражении, так и визуально контролировать видеотрек. Весь период наблюдения непрерывно регистрировался, при помощи программы шла запись траектории движения (см. рисунок).

Фармакологические вещества. Для фармакологического анализа использовали аналоги кисспептина Kiss1 млекопитающих Cloud Clone (США): KS1, KS2 и KS3 — короткопептидные аналоги нативного кисспептина-54, структурный профиль которых состоял из 9–14 аминокислотных остатков, начиная от С-концевой амидной группы пептида. Пептиды были модифицированы в N-концевой части молекулы в позиции 9 (KS1), 11 (KS2) и 13 (KS3)

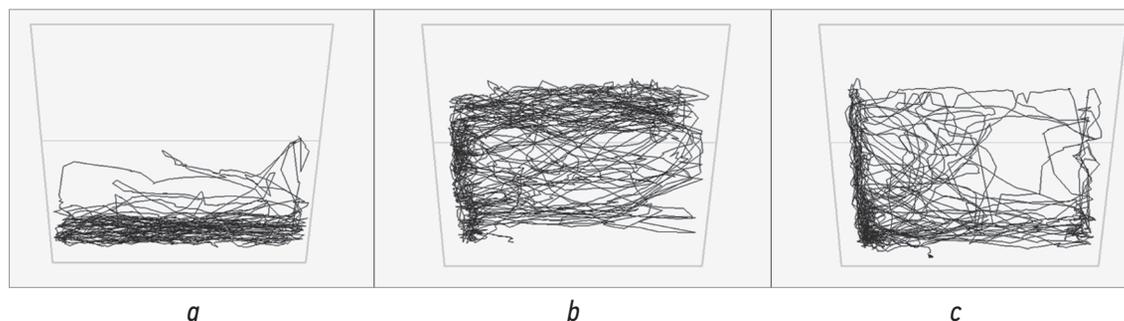


Рисунок. Примеры поведенческих ответов *Danio rerio* на введение антидепрессантов и аналогов кисспептина: *a* — контроль (интактные); *b* — кломипрамин в дозе 0,5 мг на 1 л воды; *c* — KS1 0,1 мг на 1 л воды

с заменой на другие аминокислоты (Glu, Asp), для улучшения их физико-химических свойств при хранении в виде раствора и повышения биологической активности и биодоступности в организме. Аналоги кисспептина растворяли в воде для аквариумов и применяли в трех дозах: 1) 0,01 мг на 1 л воды; 2) 0,1 мг на 1 л воды; 3) 1 мг на 1 л воды. Кломипрамин в двух дозах: 1) 0,5 мг на 1 л воды; 2) 1 мг на 1 л воды. Пароксетин в двух дозах: 1) 0,5 мг на 1 л воды; 2) 1 мг на 1 л воды. Тразодон 150 мг в двух дозах: 1) 0,5 мг на 1 л воды; 2) 1 мг на 1 л воды.

Статистические методы анализа. Статистическую достоверность различий оценивали при помощи пакета программ GraphPad Prism 8.4. с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Полученные результаты по анализу биологического материала определяли по *t*-критерию Стьюдента. Из непараметрических критериев использовали критерий Дагостино – Пирсон для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На фоне введения антидепрессантов разных групп были выявлены аналогичные анксиолитикам поведенческие реакции на новизну, то есть на помещение животного в просмотровый аквариум. Практически во всех группах рыбы находились большую часть времени в верхней части аквариума ($p < 0,01$). На фоне действия антидепрессантов средняя длина пути рыбы существенно не менялась в диапазоне использованных доз по сравнению с контрольной группой животных, за исключением группы тразодона и пароксетина (табл. 1). При этом в той же степени, как и в контроле, наблюдался фризинг. Число перемещений рыбы в верхнюю часть тестового аквариума за опыт достоверно увеличивалось по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$).

На фоне действия аналогов кисспептина Kiss1 средняя длина пути рыбы, в отличие от эффектов антидепрессантов, не увеличивалась по сравнению с контрольной группой животных (табл. 2). При этом так же, как и в контроле и при действии антидепрессантов, наблюдали неизменное число и длительность фризинга. Число перемещений рыбы в верхнюю часть тестового аквариума

Таблица 1. Действие антидепрессантов в тесте новизны

Группа	Число фризингов	Время фризинга, с	Длина траектории, см	Время в нижней части аквариума, с	Число перемещений в верхнюю часть аквариума
Контроль	58,6 ± 7,2	29,3 ± 3,5	743 ± 57,2	309,4 ± 22,3	21,8 ± 3
Кломипрамин					
0,5 мг	40,4 ± 4,3	20,2 ± 2,2	928,4 ± 47,2	24,7 ± 3,2	7,4 ± 0,6*
1 мг	52,4 ± 5,7	26,2 ± 2,8	729,6 ± 41,8	64,5 ± 7,9	19,8 ± 1,2
Тразодон					
0,5 мг	37,8 ± 3,5*	18,8 ± 1,7*	1229,6 ± 58,3*	94,2 ± 23,3	45,4 ± 2,6*
1 мг	69,2 ± 4,7	34,6 ± 2,4	730 ± 38	73,5 ± 25	18,4 ± 1,5
Пароксетин					
0,5 мг	27,4 ± 2,6*	13,7 ± 1,3*	1162,2 ± 50,3*	229,5 ± 17,3*	56 ± 2,7*
1 мг	14,6 ± 1,1*	7,3 ± 0,5*	1506 ± 81,9*	176,6 ± 24,2*	60 ± 5,4*

* $p < 0,05$ относительно контрольной группы.

Таблица 2. Действие аналогов кисспептина в тесте новизны

Группа	Число фризингов	Время фризинга, с	Длина траектории, см	Время в нижней части аквариума, с	Число перемещений в верхнюю часть аквариума
Контроль	78,4 ± 7,8	34,6 ± 5,1	1307 ± 87,9	319 ± 21,3	18 ± 4,4
KS1					
0,01 мг	90,5 ± 9,3	45,25 ± 3,6	1056,55 ± 62,5	277,96 ± 35,3	31,25 ± 4,6
0,1 мг	90,5 ± 10,6	45,25 ± 4,7	1107,45 ± 73,3	226,96 ± 44,3*	36,25 ± 5,3*
1 мг	90,5 ± 9,6	45,25 ± 3,2	1118,33 ± 56,4	242,96 ± 21,3	42,25 ± 4,9*
KS2					
0,01 мг	85,37 ± 8,1	42,68 ± 1,3	1279,71 ± 44,1	276,2 ± 17,3	39,5 ± 6,1*
0,1 мг	91,87 ± 7,9	45,93 ± 3,5	1080,58 ± 87,9	220,41 ± 37,3*	38 ± 7,3*
1 мг	95 ± 8,3	47,57 ± 3,8	1214,48 ± 35,0	275,98 ± 16,3	25,87 ± 5,1
KS3					
0,01 мг	89,37 ± 9,4	44,68 ± 5,1	1097,06 ± 72,3	313,48 ± 35,3	19,62 ± 4,8
0,01 мг	78,12 ± 10,2	41,33 ± 4,5	1114,25 ± 85,6	281,01 ± 11,3	29,75 ± 3,7
1 мг	83,5 ± 9,7	41,75 ± 2,9	1179,25 ± 63,2	282,16 ± 24,3	30 ± 3,3

* $p < 0,05$ относительно контрольной группы. *Примечание.* KS1, KS2 и KS3 — короткопептидные аналоги нативного кисспептина-54.

за опыт на фоне кисспептинов достоверно увеличивалось по сравнению с контрольной группой животных, что сходно с эффектами действия антидепрессантов ($p < 0,05$). Время нахождения рыбы в нижней части тестового аквариума за опыт достоверно увеличивалось у KS1 0,1 мг и KS2 0,1 мг по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$). В то же время эффект был ниже, чем после действия антидепрессантов.

Таким образом, можно заключить, что аналоги кисспептина проявляют сходные по направленности реакции по сравнению с антидепрессантами серотонинового типа действия. В то же время анксиолитические эффекты аналогов кисспептина оказались ниже, чем у антидепрессантов. При изучении поведения рыб на фоне действия KS3 достоверных различий с группой контроля отмечено не было. Явного дозозависимого эффекта при действии аналогов кисспептина также отмечено не было. В то же время необходимо отметить, что наиболее эффективная доза для действия изученных аналогов кисспептина соответствовала 0,1 мг на 1 л воды. Типичная картина действия аналога кисспептина и антидепрессанта серотонинового типа представлена на рис. 1, *b, c*.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, наши исследования показали, что реакция на новизну помещения в новый аквариум у *Danio rerio* на фоне введения антидепрессантов серотонинового типа действия вызывает типичную картину поведенческих актов. При этом время нахождения рыбки в верхней части аквариума достоверно увеличивалось. Длина траектории рыбы после введения антидепрессантов серотонинового

типа действия увеличивалась на фоне тразодона и пароксетина. Число и время паттерна «фризинг» после применения антидепрессантов достоверно уменьшались по сравнению с контролем, при этом наблюдали дозозависимый эффект. Время в нижней части аквариума на фоне антидепрессантов существенно снижалось. Число перемещений рыбы в верхнюю часть просмотрового аквариума после введения антидепрессантов достоверно увеличивалось по сравнению с контрольной группой животных. Необходимо отметить, что анксиолитические эффекты аналогов кисспептина млекопитающих, определяемые по снижению времени в нижней половине аквариума и увеличению числа переходов в верхнюю часть аквариума, оказались не такими высокими по сравнению с поведенческими эффектами, которые наблюдали после введения антидепрессантов. Наиболее эффективная доза для действия изученных аналогов кисспептина соответствовала 0,1 мг на 1 л воды.

Полученные данные во многом согласуются с данными литературы. Необходимо отметить, что тестирование антидепрессантов традиционно применяется в ряде лабораторий для исследования противотревожного эффекта у *Danio rerio* с регистрацией типичной картины поведенческих реакций [20]. Показано, что через 4 ч после внутрочерепного введения Kiss1 (10^{-11} моль на рыбу) наблюдалось увеличение числа перемещений из нижней половины аквариума в верхнюю его часть и повышение уровня мРНК гена *slc6a4a*, связанного с обменом серотонина. В противоположность этому, введение Kiss2 (10^{-11} моль на рыбу) не оказывало влияния на показатели тревожности в тесте новизны. Увеличение числа перемещений указывает на то, что введение Kiss1 стимулировало исследовательское поведение [21].

На фоне действия аналогов кисспептина млекопитающих в настоящем исследовании так же наблюдали подобный эффект.

Через 1 ч после внутримозгового введения Kiss1 значительно повышалась экспрессия мРНК *c-fos*, в основном в vHb [12]. Через 6 ч после внутримозгового введения Kiss1 исследовали реакцию страха, вызванную раствором, выдержанным с трупом рыбки. У рыб, которым при этом вводили Kiss1, поведенческие параметры реакции страха, такие как число беспорядочных движений и число паттернов «фризинг» (замирание, рыбка без движения), были значительно снижены в дозах от 10^{-15} до 10^{-9} моль на рыбу по сравнению с контрольной группой рыб, которым вводили дистиллированную воду [12]. Известно, что беспорядочные движения и фризинг — это типичная характеристика реакции страха у рыбок *Danio rerio* [22].

На основании результатов настоящих исследований и анализа литературных данных можно предположить потенциальную роль гена *kiss1* в модуляции реакции страха у рыбок *Danio rerio*. Страх считается самой примитивной из эмоций и проявляется на ранних этапах жизни во всех классах позвоночных как адекватная реакция на угрожающие обстановочные сигналы среды [23]. Следовательно, нейронные механизмы, лежащие в основе страха, высоко консервативны у разных видов в ряду позвоночных. Поскольку ген *kiss1* у костистых рыб является консервативным ортологом гена *KISS1/Kiss1* млекопитающих и участвует в регуляции тревоги и страха, мы предположили возможное анксиолитическое действие кисспептинов млекопитающих у *Danio rerio* и сравнили их с веществами серотонинового типа действия, в частности, антидепрессантами. Показано, что введение Kiss1 увеличивает уровень мРНК генов *pet1* и *slc6a4a*, связанных с обменом серотонина, у рыб, подвергшихся воздействию раствора, выдержанного с трупом рыбки. Это предполагает потенциальную роль Kiss1 в регуляции системы серотонина мозга [7]. Показано, что серотонин участвует в развитии страха и депрессивного поведения [24]. LHb млекопитающих играет ключевую роль в поведении избегания, влияя на активность нейронов серотонина [25]. Эти результаты подтверждают потенциальную роль Kiss1 в регуляции серотонин-зависимого поведения. В связи с этим была высказана гипотеза, что серотонинергические нейроны модулируются Kiss1-нейронами уздечки через несеротонинергические интернейроны в ядрах шва [7]. Это согласуется с антидепрессантными эффектами кисспептина-13 у грызунов [26]. В то же время показано, что экспрессия генов, связанных с серотонином, после введения Kiss1 у *Danio rerio*, была намного выше уровня, наблюдаемого после действия раствора, выдержанного с трупом рыбки. Это может говорить о том, что действие кисспептина, в частности, его анксиолитический эффект, в данном случае может частично происходить за счет взаимодействия

с другими нейрхимическими системами, например адренергическими и холинергическими нейронами [27]. На это указывают и наши данные при сравнении действия аналогов кисспептина Kiss1 млекопитающих и антидепрессантов серотонинового типа действия. Эффекты аналогов кисспептина Kiss1 млекопитающих, по нашим исследованиям, оказались менее значимыми, что может быть следствием опосредованного действия на систему серотонина.

У млекопитающих медиальные ядра шва проецируются в гиппокамп и миндалину и регулируют ответ на обстановочные сигналы страха [28]. Поскольку рыбы также обладают способностью реагировать на обстановочные сигналы страха [29], целесообразно предположить аналогичные механизмы поведения у рыб *Danio rerio*. В то же время такие структуры переднего мозга, как гиппокамп и миндалевидный комплекс, у рыб четко не выявляются. Наличие Kiss-R в уздечке рыб и млекопитающих [3] предполагает, что роль передачи сигналов кисспептина может быть эволюционно сохранена у позвоночных. У крыс медиальное ядро миндалины анализирует химические стимулы водной среды и проецируется на гипоталамус и центральное серое вещество, которое модулирует страх, вызванный запахом хищника [30], возможно, через уздечку [31]. По мере развития переднего мозга у млекопитающих, в частности, коры больших полушарий и гиппокампа, в ходе эволюции развивались также и более древние подкорковые связи и структуры, обеспечивающие реакцию страха врожденного узнавания, чтобы подготовить и отреагировать на стимулы, потенциально опасные для жизни. Поскольку гипоталамус и миндалина экспрессируют кисспептин Kiss1 и Kiss-R [3], возможно, что передача сигналов кисспептина на Kiss-R может участвовать в ответной реакции на обстановочные сигналы страха у млекопитающих [32].

Таким образом, кисспептин, эволюционно консервативный нейропептид, может участвовать в регуляции тревожно-фобических состояний для поддержания эмоциональных аспектов репродуктивного поведения, таких как половая мотивация и возбуждение. Известно, что страх — сильный стрессор, ухудшающий репродуктивную функцию [33]. Наши данные об анксиолитическом действии аналогов кисспептина млекопитающих у *Danio rerio* подтверждают потенциальную роль Kiss1 в модуляции серотонин-зависимого поведения.

ВЫВОДЫ

1. Аналоги кисспептина Kiss1 млекопитающих снижают тревожно-фобические реакции на новизну у *Danio rerio*. В то же время эффекты исследуемых аналогов кисспептина ниже, чем у антидепрессантов.

2. Данные об односторонних эффектах аналогов кисспептина Kiss1 млекопитающих и антидепрессантов серотонинового типа действия подтверждают потенциальную роль кисспептина в модуляции 5-HT-зависимого поведения у *Danio rerio*.

3. Результаты исследований подтверждают гипотезу, что кисспептин может участвовать в регуляции тревожно-фобических состояний, по-видимому, для поддержания эмоциональных аспектов репродуктивного поведения, таких как половая мотивация и возбуждение.

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: А.А. Лебедев, А.А. Блаженко, В.А. Гольц, А.С. Девяшин, В.А. Лебедев, С.В. Казаков, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков — анализ данных и написание статьи; А.А. Байрамов, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции и рецензирование статьи.

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

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each author: A.A. Lebedev, A.A. Blazhenko, V.A. Golts, A.S. Devyashin, V.A. Lebedev, S.V. Kazakov, P.P. Khokhlov, E.R. Bychkov — manuscript drafting, pilot data analyses and writing; A.A. Bayramov, P.D. Shabanov — general concept discussion and paper reconceptualization.

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. Messenger S., Chatzidaki E.E., Ma D., et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 // PNAS USA. 2005. Vol. 102, No. 5. P. 1761–1766. DOI: 10.1073/pnas.0409330102
2. De Bond J.-A., Smith J.T. Kisspeptin and energy balance in reproduction // Reproduction. 2014. Vol. 147, No. 3. P. 53–63. DOI: 10.1530/REP-13-0509
3. Herbison A.E., de Tassigny X.d'A., Doran J., Colledge W.H. Distribution and postnatal development of *Gpr54* gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons // Endocrinology. 2010. Vol. 151, No. 1. P. 312–321. DOI: 10.1210/en.2009-0552
4. Kim J., Semaan S.J., Clifton D.K., et al. Regulation of Kiss1 expression by sex steroids in the amygdala of the rat and mouse // Endocrinology. 2011. Vol. 152, No. 5. P. 2020–2030. DOI: 10.1210/en.2010-1498
5. Kitahashi T., Ogawa S., Parhar I.S. Cloning and expression of Kiss2 in the zebrafish and medaka // Endocrinology. 2009. Vol. 150, No. 2. P. 821–831. DOI: 10.1210/en.2008-0940
6. Gopurappilly R., Ogawa S., Parhar I.S. Functional significance of GnRH and kisspeptin, and their cognate receptors in teleost reproduction // Front Endocrinol. 2013. Vol. 8, No. 4. P. 24. DOI: 10.3389/fendo.2013.00024
7. Ogawa S., Ng K.W., Ramadasan P.N., et al. Habenular Kiss1 neurons modulate the serotonergic system in the brain of zebrafish // Endocrinology. 2012. Vol. 153, No. 5. P. 2398–2407. DOI: 10.1210/en.2012-1062
8. Amo R., Aizawa H., Takahoko M., et al. Identification of the zebrafish ventral habenula as a homolog of the mammalian lateral habenula // J Neurosci. 2010. Vol. 30, No. 4. P. 1566–1574. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3690-09.2010
9. Matsumoto M., Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons // Nature. 2007. Vol. 447, No. 7148. P. 1111–1115. DOI: 10.1038/nature05860
10. Pobbe R.L.H., Zangrossi H. The lateral habenula regulates defensive behaviors through changes in 5-HT-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter // Neurosci Lett. 2010. Vol. 479, No. 2. P. 87–91. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.021

11. Lillesaar C., Tannhäuser B., Stigloher C., et al. The serotonergic phenotype is acquired by converging genetic mechanisms within the zebrafish central nervous system // Dev Dyn. 2007. Vol. 236, No. 4. P. 1072–1084. DOI: 10.1002/dvdy.21095
12. Satoshi O., Nathan F.M., Parhar I.S. Habenular kisspeptin modulates fear in the zebrafish // PNAS USA. 2014. Vol. 111, No. 10. P. 3841–3846. DOI: 10.1073/pnas.13141841110
13. Шабанов П.Д., Лебедев В.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Влияние стресса новизны на поведенческие ответы *Danio rerio* и оценка дозозависимых эффектов анксиолитиков бензодиазепинового ряда на примере феназепама // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 57–63. DOI: 10.17816/RCF15357-63
14. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S., et al. In search of new brain biomarkers of stress // Res Results in Pharmacol. 2021. Vol. 7, No. 1. P. 41–46. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.63326
15. Cachat J., Stewart A., Grossman L., Kalueff A.V. Measuring behavioral and endocrine responses to novelty stress in adult *Danio rerio* // Nature Protoc. 2010. Vol. 5, No. 11. P. 1786–1789. DOI: 10.1038/nprot
16. Девяшин А.С., Блаженко А.А., Лебедев В.А., и др. Оценка дозозависимых эффектов анксиолитиков бензодиазепинового ряда на примере диазепама у *Danio rerio* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 1. С. 43–49. DOI: 10.17816/RCF18143-49
17. Ереско С.О., Айрапетов М.И., Матвеева Н.А., и др. *Danio rerio* как модельный объект в наркологических исследованиях // Наркология. 2020. Т. 19, № 4. С. 43–48. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.04.43-48
18. Блаженко А.А., Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., и др. Устранение стрессогенного повышения грелина в головном мозге *Danio rerio* бензодиазепиновыми транквилизаторами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020. Т. 18, № 4. С. 327–332. DOI: 10.17816/RCF184327-332

19. Лебедев В.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Возможность использования поведенческих ответов *Danio rerio* в оценке дозозависимых эффектов феназепама // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 1. С. 12–21. DOI: 10.29296/2618723X-2018-01-02
20. Bencan Z., Sledge D., Levin E.D. Buspirone, chlordiazepoxide and diazepam effects in a *Danio rerio* model of anxiety // *Pharmacol Biochem Behav.* 2009. Vol. 94, No. 1. P. 75–80. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.07.009
21. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C., et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish // *Behav Brain Res.* 2009. Vol. 205, No. 1. P. 38–44. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.06.022
22. Speedie N., Gerlai R. Alarm substance induced behavioral responses in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behav Brain Res.* 2008. Vol. 188, No. 1. P. 168–177. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.10.031
23. Le Doux J.E. Evolution of human emotion: A view through fear // *Prog Brain Res.* 2012. Vol. 195. P. 431–442. DOI: 10.1016/B978-0-444-53860-4.00021-0
24. McDevitt R.A., Hiroi R., Mackenzie S.M., et al. Serotonin 1B autoreceptors originating in the caudal dorsal raphe nucleus reduce expression of fear and depression-like behavior // *Biol Psychiatry.* 2011. Vol. 69, No. 8. P. 780–787. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.029
25. Amat J., Sparks P.D., Matus-Amat P., et al. The role of the habenular complex in the elevation of dorsal raphe nucleus serotonin and the changes in the behavioral responses produced by uncontrollable stress // *Brain Res.* 2001. Vol. 917, No. 1. P. 118–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)02934-1
26. Csabafi K., Jászberényi M., Bagosi Z., et al. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats // *Behav Brain Res.* 2013. Vol. 241. P. 56–61. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.039
27. Telegdy G., Adamik Á. The action of kisspeptin-13 on passive avoidance learning in mice. Involvement of transmitters // *Behav Brain Res.* 2013. Vol. 243. P. 300–305. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.016
28. Silva R.C.B., Gárgaro A.C., Brandão M.L. Differential regulation of the expression of contextual freezing and fear-potentiated startle by 5-HT mechanisms of the median raphe nucleus // *Behav Brain Res.* 2004. Vol. 151, No. 1–2. P. 93–101. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.08.015
29. Лебедев А.А., Девяшин А.С., Блаженко А.А., и др. Поведенческий анализ анксиолитического действия феназепама в условиях острого психогенного стресса (предъявления хищника) у *Danio rerio* // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2021. Т. 19, № 1. С. 71–78. DOI: 10.17816/RCF19171-78
30. Li C.I., Maglinao T.L., Takahashi L.K. Medial amygdala modulation of predator odor-induced unconditioned fear in the rat // *Behav Neurosci.* 2004. Vol. 118, No. 2. P. 324–332. DOI: 10.1037/0735-7044.118.2.324
31. Felton T.M., Linton L., Rosenblatt J.S., Morell J.I. First and second order maternal behavior related afferents of the lateral habenula // *Neuroreport.* 1999. Vol. 10, No. 4. P. 883–887. DOI: 10.1097/00001756-199903170-00039
32. LeDoux J. Fear and the brain: Where have we been, and where are we going? // *Biol Psychiatry.* 1998. Vol. 44, No. 12. P. 1229–1238. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00282-0
33. Kongsted A.G. Relation between reproduction performance and indicators of feed intake, fear and social stress in commercial herds with group-housed non-lactating sows // *Livest Sci.* 2006. Vol. 101, No. 1–3. P. 46–56. DOI: 10.1016/j.livprodsci.2005.09.011

REFERENCES

1. Messenger S, Chatzidakis EE, Ma D, et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *PNAS USA.* 2005;102(5):1761–1766. DOI: 10.1073/pnas.0409330102
2. De Bond J-A, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction.* 2014;147(3):53–63. DOI: 10.1530/REP-13-0509
3. Herbison AE, de Tassigny Xd'A, Doran J, Colledge WH. Distribution and postnatal development of *Gpr54* gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology.* 2010;151(1):312–321. DOI: 10.1210/en.2009-0552
4. Kim J, Semaan SJ, Clifton DK, et al. Regulation of Kiss1 expression by sex steroids in the amygdala of the rat and mouse. *Endocrinology.* 2011;152(5):2020–2030. DOI: 10.1210/en.2010-1498
5. Kitahashi T, Ogawa S, Parhar IS. Cloning and expression of Kiss2 in the zebrafish and medaka. *Endocrinology.* 2009;150(2):821–831. DOI: 10.1210/en.2008-0940
6. Gopurappilly R, Ogawa S, Parhar IS. Functional significance of GnRH and kisspeptin, and their cognate receptors in teleost reproduction. *Front Endocrinol.* 2013;8(4):24. DOI: 10.3389/fendo.2013.00024
7. Ogawa S, Ng KW, Ramadasan PN, et al. Habenular Kiss1 neurons modulate the serotonergic system in the brain of zebrafish. *Endocrinology.* 2012;153(5):2398–2407. DOI: 10.1210/en.2012-1062
8. Amo R, Aizawa H, Takahoko M, et al. Identification of the zebrafish ventral habenula as a homolog of the mammalian lateral habenula. *J Neurosci.* 2010;30(4):1566–1574. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3690-09.2010
9. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature.* 2007;447(7148):1111–1115. DOI: 10.1038/nature05860
10. Pobbe RLH, Zangrossi H. The lateral habenula regulates defensive behaviors through changes in 5-HT-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter. *Neurosci Lett.* 2010;479(2):87–91. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.021
11. Lillesaar C, Tannhäuser B, Stigloher C, et al. The serotonergic phenotype is acquired by converging genetic mechanisms within the zebrafish central nervous system. *Dev Dyn.* 2007;236(4):1072–1084. DOI: 10.1002/dvdy.21095
12. Satoshi O, Nathan FM, Parhar IS. Habenular kisspeptin modulates fear in the zebrafish. *PNAS USA.* 2014;111(10):3841–3846. DOI: 10.1073/pnas.13141841110
13. Shabanov PD, Lebedev VA, Lebedev AA, Bychkov ER. Effect of novelty stress on behavioral responses of *Danio rerio* and assessment of dose-dependent effects of anxiolytics of benzodiazepine structure with phenazepam as an example. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(3):57–63. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15357-63

14. Shabanov PD, Blazhenko AA, Devyashin AS, et al. In search of new brain biomarkers of stress. *Res Results in Pharmacol.* 2021;7(1):41–46. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.63326
15. Cachat J, Stewart A, Grossman L, Kalueff AV. Measuring behavioral and endocrine responses to novelty stress in adult *Danio rerio*. *Nature Protoc.* 2010;5(11):1786–1789. DOI: 10.1038/nprot
16. Devyashin AS, Blazhenko AA, Lebedev VA, et al. Assessment of dose-dependent effects of anxiolytics of benzodiazepine structure with diazepam as an example in *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(1):43–49. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF18143-49
17. Eresko SO, Airapetov MI, Matveeva NA, et al. *Danio rerio* as a model object in drug research. *Narcology.* 2020;19(4):43–48. (In Russ.) DOI: 10.25557/1682-8313.2020.04.43-48
18. Blazhenko AA, Khokhlov PP, Tissen IY, et al. Benzodiazepine tranquilizers abolish the stress-induced increase of the brain ghrelin level in *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2020;18(4):327–332. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF184327-332
19. Lebedev VA, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Probability of using the behavioral responses of *Danio rerio* in assessment of dose-dependent effects of phenazepam. *Laboratory Animals for Science.* 2018;(1):12–21. (In Russ.) DOI: 10.29296/2618723X-2018-01-02
20. Bencan Z, Sledge D, Levin ED. Buspirone, chlordiazepoxide and diazepam effects in a *Danio rerio* model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;94(1):75–80. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.07.009
21. Egan RJ, Bergner CL, Hart PC, et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. *Behav Brain Res.* 2009;205(1):38–44. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.06.022
22. Speedie N, Gerlai R. Alarm substance induced behavioral responses in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav Brain Res.* 2008;188(1):168–177. DOI: 10.1016/j.bbr.2007.10.031
23. Le Doux JE. Evolution of human emotion: A view through fear. *Prog Brain Res.* 2012;195:431–442. DOI: 10.1016/B978-0-444-53860-4.00021-0
24. McDevitt RA, Hiroi R, Mackenzie SM, et al. Serotonin 1B autoreceptors originating in the caudal dorsal raphe nucleus reduce expression of fear and depression-like behavior. *Biol Psychiatry.* 2011;69(8):780–787. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.029
25. Amat J, Sparks PD, Matus-Amat P, et al. The role of the habenular complex in the elevation of dorsal raphe nucleus serotonin and the changes in the behavioral responses produced by uncontrollable stress. *Brain Res.* 2001;917(1):118–126. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)02934-1
26. Csabafi K, Jászberényi M, Bagosi Z, et al. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behav Brain Res.* 2013;241:56–61. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.039
27. Telegdy G, Adamik Á. The action of kisspeptin-13 on passive avoidance learning in mice. Involvement of transmitters. *Behav Brain Res.* 2013;243:300–305. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.016
28. Silva RCB, Gárgaro AC, Brandão ML. Differential regulation of the expression of contextual freezing and fear-potentiated startle by 5-HT mechanisms of the median raphe nucleus. *Behav Brain Res.* 2004;151(1–2):93–101. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.08.015
29. Lebedev AA, Devyashin AS, Blazhenko AA, et al. Behavioral analysis of anxiolytic action of phenazepam in conditions of an acute psychogenic stress (predator presentation) in *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(1):71–78. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF19171-78
30. Li CI, Maglinao TL, Takahashi LK. Medial amygdala modulation of predator odor-induced unconditioned fear in the rat. *Behav Neurosci.* 2004;118(2):324–332. DOI: 10.1037/0735-7044.118.2.324
31. Felton TM, Linton L, Rosenblatt JS, Morell JI. First and second order maternal behavior related afferents of the lateral habenula. *Neuroreport.* 1999;10(4):883–887. DOI: 10.1097/00001756-199903170-00039
32. LeDoux J. Fear and the brain: Where have we been, and where are we going? *Biol Psychiatry.* 1998;44(12):1229–1238. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00282-0
33. Kongsted AG. Relation between reproduction performance and indicators of feed intake, fear and social stress in commercial herds with group-housed non-lactating sows. *Livest Sci.* 2006; 101(1–3):46–56. DOI: 10.1016/j.livprodsci.2005.09.011

ОБ АВТОРАХ

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

Александра Александровна Блаженко, мл. научн. сотр.; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Владанка Александровна Гольц, аспирант; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Александр Сергеевич Девяшин, аспирант; eLibrary SPIN: 5799-5470; e-mail: alexsanta93@mail.ru

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

Сергей Владимирович Казаков, аспирант; e-mail: svkazakov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Andrei A. Lebedev**, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Aleksandra A. Blazhenko, Junior Research Assistant; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Vladanka Alexandrovna Goltz, Postgraduate student; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Aleksandr S. Devyashin, Postgraduate student; eLibrary SPIN: 5799-5470; e-mail: alexsanta93@mail.ru

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

Sergei V. Kazakov, Postgraduate student; e-mail: svkazakov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Алекбер Азизович Байрамов, д-р мед. наук, вед. научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-8722>;
eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Платон Платонович Хохлов, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6553-9267>;
eLibrary SPIN: 8673-7417; e-mail: platonkh@list.ru

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

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

AUTHORS' INFO

Alekber A. Bayramov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-8722>;
eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Platon P. Khokhlov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6553-9267>;
eLibrary SPIN: 8673-7417; e-mail: platonkh@list.ru

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

Petr D. Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology),
Professor and Head;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN 8974-7477; E-mail: pdshabanov@mail.ru