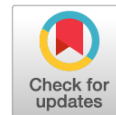


УДК 612.82

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202211-217>

Научная статья



Изменение протеинкиназной активности в головном мозге *Danio rerio* после стрессорного воздействия

А.А. Блаженко, Б.А. Рейхардт, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. В настоящее время можно найти достаточное количество данных, позволяющих предположить, что одну из ведущих ролей в механизме реагирования на стресс имеет система грелина. Существует распространенное мнение, что протеинкиназная система играет роль вторичного мессенджера для системы грелина. Многократно описан в литературе тот факт, что *Danio rerio* — один из лучших модельных организмов для исследования молекулярно-генетических механизмов, влияющих на эмоциональное поведение. Консервативное устройство этих систем и ортологичные гены *Danio rerio* позволяют подробно изучить эти механизмы.

Цель — определение общей активности киназ в различных отделах головного мозга *Danio rerio* после стрессорного воздействия в тесте с хищником. Экспериментальная часть исследования была одобрена локальным этическим комитетом Института экспериментальной медицины.

Методы. В эксперименте было использовано 176 экземпляров *Danio rerio* возрастом 6–8 мес., хищник — *Hypsophrys nicaraguensis*. Во время эксперимента испытуемое животное сначала помещали в резервуар с водой и растворенным фармакологическим веществом, затем ее переносили в резервуар с хищником. Использовали два антагониста грелина. Первый препарат представлял собой рекомбинантный пептидный аналог грелина с молекулярной массой 3,5 кДа, который был изобретен в Институте экспериментальной медицины. Вторым препаратом был антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6. Мозг *Danio rerio* разделили на три анатомические части: передний мозг, средний мозг и задний мозг (мозжечок). После этого изготовили материал для анализа общей активности киназ (универсальный набор для анализа активности киназ ADP, BioVision). GraphPadPrism 6 использовали для статистической оценки результатов.

Результаты. Протеинкиназная система головного мозга *Danio rerio* демонстрирует значительную реакцию на стресс. В контрольной группе активность киназ определяется во всех исследованных структурах мозга. После экспозиции с хищником активность киназ значительно изменяется. Самая высокая отмечается в переднем мозге.

Заключение. Фармакологическое действие на рецепторы грелина его антагонистами приводит к практически полному подавлению активности киназной системы в структурах головного мозга *Danio rerio*.

Ключевые слова: стресс; протеинкиназы; грелин; *Danio rerio*; zebrafish.

Как цитировать:

Блаженко А.А., Рейхардт Б.А., Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Изменение протеинкиназной активности в головном мозге *Danio rerio* после стрессорного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. Т. 20. № 2. С. 211–217. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202211-217>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202211-217>

Research Article

The changes of protein kinases activities in the brain structures after ghrelin antagonists administration in previously stressed *Danio rerio*

Aleksandra A. Blazhenko, Boris A. Reichardt, Platon P. Khokhlov, Eugenio R. Bychkov, Andrei A. Lebedev, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Nowadays there are a lot of data to suggest about an important role of ghrelin signaling system in stress response and reinforcement mechanisms. There is a common opinion that a protein kinase system plays a role of a second intracellular messenger for ghrelin system.

AIM: So, the aim of our study was to measure the total protein kinase activity in brain structures of *Danio rerio*. The all procedures have been approved according to the Local Ethical Committee of Institute of Experimental Medicine.

MATERIALS AND METHODS: In our study it has been used 50 specimen *Danio rerio* 6–8 months of age. There also has been used a predator (*Hypsophrys nicaraguensis*). During experiment a fish has been firstly placed into a tank of water with a dissolved pharmacological substance for 5 min, then has been transferred into a tank with predator also for 5 min. Two ghrelin antagonists have been used in our experiment in 0.333 mg/l dosage [D-Lys3]-GHRP-6 and Agrelax, a recombinant peptide analogue of ghrelin with molecular weight 3.5 kD, which has been invented in our Institute. The brain has been divided into three anatomical parts: telencephalon, midbrain and cerebellum. After that the material for kinase activity assay was made (ADP sensor Universal Kinase Activity Assay kit, BioVision). We also have used GraphPad Prism 6 for statistical estimation. Kolmogorov–Smirnov test Mann–Whitney *U*-test have been used as statistical tests.

RESULTS: In control group, the kinase activity has been determined in all tested brain structures. After predator exposure, the kinase activity has significantly changed. After [D-Lys3]-GHRP-6 administration there has not been determined any protein kinase activity in all brain structures. In the cerebellum the kinase activity has been the highest after Agrelax administration. Protein kinase system demonstrates significant stress response.

CONCLUSIONS. Pharmacological action on ghrelin receptors leads to changes in kinase system in *Danio rerio*'s brain structures.

Keywords: ghrelin; protein kinase; stress; *Danio rerio*; zebrafish.

To cite this article:

Blazhenko AA, Reichardt BA, Khokhlov PP, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. The changes of protein kinases activities in the brain structures after ghrelin antagonists administration in previously stressed *Danio rerio*. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;20(2):211–217. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF202211-217>

Received: 15.04.2022

Accepted: 23.05.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Состояния тревожности и депрессии тесно взаимосвязаны с нарушениями в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Многие из последних работ, посвященных изучению стресса, показывают, что нейропептид грелин может являться одним из ключевых элементов в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, отвечающей за каскад реакций, поддерживающих гормональный гомеостаз при ответе на стрессовое воздействие. Любые отклонения в работе грелиновой системы могут по цепной реакции нарушить работу «оси», что приведет к стресс-ассоциированным нарушениям поведения [1]. В экспериментах на крысах авторы использовали антисенс-олигонуклеотид грелина, чтобы доказать, что при внутрижелудочковом введении они вызывают анксиолитический эффект у крыс, которых предварительно подвергали стрессу, предполагая, что уровень грелина до воздействия был понижен [2]. Когда нейропептид грелин был введен крысам непосредственно в желудочки мозга, спустя 10 мин поведение животных в «приподнятом лабиринте» стало беспокойным [3]. Грелин, введенный в гиппокамп или амигдалу, вызывал тревожно-подобное поведение крыс при тестировании их в приподнятом крестообразном лабиринте и тесте открытого поля через 5 мин после введения [4].

Ранее мы установили, что содержание нейропептида грелина увеличивается в головном мозге (переднем и среднем отделах) *Danio rerio* после экспозиции с хищником. *Danio rerio* в настоящее время — одна из многообещающих моделей для изучения стресс-ассоциированных расстройств, так как имеет гомологичные ключевые генетические, физиологические и поведенческие характеристики регуляции стрессовых реакций, включая устройство гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (межпочечной для *Danio rerio*) системы. Межпочечные клетки у *Danio rerio* представляют собой эквивалент коры надпочечника человека. Эти клетки выделяют крупные сосуды (задние кардинальные вены) впереди головной части почки. Клетки в свою очередь синтезируют кортикостероиды, главным образом кортизол. *Danio rerio* демонстрирует полноценный стрессовый ответ, включая биологическую обратную связь с гипоталамо-гипофизарной системой после выделения достаточного количества глюкокортикоидов [5].

Генетическая и пептидная структура грелина была определена у телеостовых рыб, в том числе и у *Danio rerio* [6]. N-терминальные ядра с ацилмодифицированными сайтами строго консервативны у всех позвоночных. У *Danio rerio* так же, как и у позвоночных, мРНК грелина экспрессируется в основном в желудке, поджелудочной железе, структурах головного мозга. Грелин у модельного организма zebrafish служит регулятором выработки гормонов гипофизом, насыщения пищей, работы кишечника, что соответствует аналогичным функциям у человека [7].

Вторичный мессенджер нейропептида грелина — киназная система, активность которой должна изменяться при разной концентрации нейропептида. АМФ-активируемая протеинкиназа, состоящая из трех субъединиц (a, b, c), ключевая во внутриклеточной сигнальной системе. Чтобы активировать эту систему, грелин связывается со своим рецептором (GHSR) и инициирует приток Ca^{2+} . Рецептор грелина (GHSR) как G-связанный рецептор, взаимодействует с Gq-компонентом, активируя при этом фосфолипазу C и инозитол-1,4,5-трифосфат. В эксперименте на крысах при внутрибрюшинном и внутрижелудочковом введении грелина АМФ-активируемая киназная активность в гипоталамусе повышалась [8]. АМФ-активируемая протеинкиназа является филогенетически консервативной у *Danio rerio* и способствует клеточной адаптации при стрессовых воздействиях [9].

Цель нашего исследования — определение общей активности киназ в различных отделах головного мозга *Danio rerio* после стрессорного воздействия в тесте с хищником.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем эксперименте было использовано 176 рыб *Danio rerio* возрастом 6–8 мес. фирмы «Аква Петер» и выращенных в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (ИЭМ) — *Danio rerio*, дикий тип (wild type), а также хищник (*Hypsophrys nicaraguensis*) фирмы «Аква Петер». Для тестирования использовали интактных животных после двухнедельного периода адаптации к помещению и аквариумам водоизмещением 40 л по 20–30 рыб в каждом. Температуру воды 23–25 °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». Все манипуляции с животными одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 12 от 26.09.2019).

Для оценки теста стресса с хищником применяли стандартный просмотровый аквариум, используемый для изучения тревожно-фобических реакций у zebrafish, водоизмещением 1,5 л, трапецевидной формы, высотой 15 см и шириной 7 см. Длина аквариума в основании составляла 22 см, в верхней части — 28 см. Животное помещали сначала в мерный стакан водоизмещением 200 мл с растворенным фармакологическим веществом (или водой) на 5 мин, затем перемещали в резервуар с хищником на 5 мин. В качестве тестируемых веществ использовали два антагониста грелина. Первое соединение представляет собой рекомбинантный пептидный аналог грелина (агрелакс) с молекулярной массой 3,5 кДа, который был разработан в ФГБНУ «ИЭМ». Вторым соединением был антагонист грелина — [D-Lys3]-GHRP-6, — хорошо известный и описанный в литературе. Оба препарата тестировали в равных дозировках 0,333 мг/л инкубационным методом.

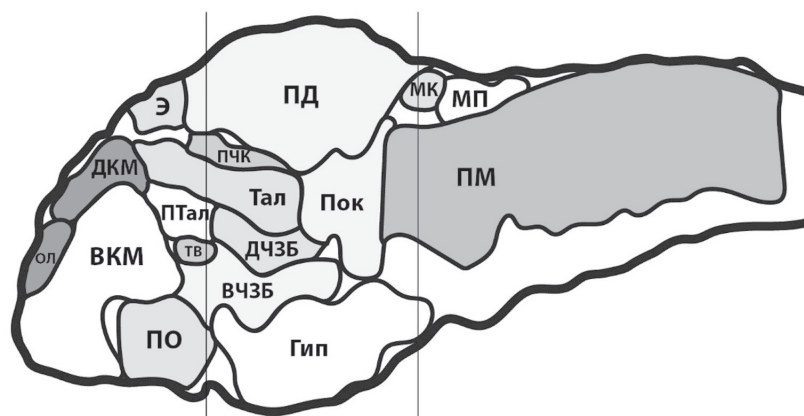


Рис 1. Схема разделения мозга *Danio rerio* для получения материала для исследований. МП — мозжечковая пластинка (cerebellar plate); ДКМ — дорсальный конечный мозг (dorsal telencephalon/pallium); Э — эпифиз (epiphysis); ТВ — таламическое возвышение (eminentia thalami); Гип — гипоталамус (hypothalamus); ПМ — продолговатый мозг (medulla oblongata); ол — обонятельная луковица (olfactory bulb); ПД — переднее двуххолмие (optic tectum); ПО — преоптическая область (preoptic area); ПЧК — передняя часть крыши (pretectum); ДЧЗБ — дорсальная часть заднего бугорка (posterior tuberculum dorsal part); ПТал — предталамус (prethalamus); ВЧЗБ — вентральная часть заднего бугорка (posterior tuberculum ventral part); Пок — покрышка (tegmentum); Тал — таламус (thalamus); ВКМ — вентральный конечный мозг (ventral telencephalon/subpallium); МК — мозжечковый клапан (valvula cerebelli)

Мозг *Danio rerio* был разделен на три анатомические части: передний мозг, средний мозг и задний мозг (мозжечок), как показано на рис. 1 [10, 11].

После этого готовили материал для анализа общей активности киназ (при тестировании использовали универсальный набор для анализа активности киназ ADP, BioVision). Статистические данные были получены посредством программы GraphPadPrism 6. Поскольку преобладающее большинство рассматриваемых и сравниваемых параметров в группах или в группе не соответствовали нормальному распределению, статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли ранговый *U*-критерий Манна – Уитни, при сравнении частотных величин — χ^2 -квadrat Пирсона и/или для проверки первого метода — точный метод Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе активность протеинкиназы определяли во всех исследованных структурах мозга. Наиболее высокую активность регистрировали в среднем мозге, что может быть обосновано анатомически, поскольку это самый крупный отдел из выделенных трех. Наименьшая киназная активность по сравнению с двумя другими отделами была в переднем мозге. Значения активности киназ: передний мозг — $0,03795 \pm 0,03785$ AU, средний мозг — $0,2160 \pm 0,1567$ AU, задний мозг (мозжечок) — $0,1129 \pm 0,07462$ AU (рис. 2).

В эксперименте с хищником активность киназ значительно менялась. Наиболее высокий был зарегистрирован

в переднем мозге по сравнению с контрольной группой. Показатель среднего мозга, наоборот, снизился по сравнению с контрольной группой. Активность киназ в мозжечке упала до минимального значения после экспозиции с хищником: передний мозг — $0,2440 \pm 0,2439$ AU, средний мозг — $0,06465 \pm 0,04732$ AU, задний мозг (мозжечок) — $0,008641 \pm 0,008541$ AU, $p < 0,05$.

После введения низкомолекулярного антагониста грелина [D-Lys3]-GHRP-6 не было выявлено какой-либо активности протеинкиназ ни в одной из исследованных структур мозга.

Напротив, после введения высокомолекулярного антагониста грелина агрелакса активность протеинкиназ определялась, но была ниже в сравнении с контрольным образцом (рис. 2, b). Тот же показатель был получен и для среднего мозга, однако в этом случае он был значительно ниже контрольного (средний мозг — $0,006427 \pm 0,006002$ AU).

В наших предыдущих исследованиях было продемонстрировано количественное изменение грелина в головном мозге *Danio rerio* после стрессорного воздействия хищником [11]. Поскольку протеинкиназы по сути являются вторичным мессенджером внутри клетки, они активно реагируют на связывание нейропептида с рецептором грелина (GHSR). Как ключевой фермент в этой внутриклеточной сигнальной системе рассматривают АМФ-активируемую протеинкиназу, состоящую из трех субъединиц (a, b, c). Связываясь со своим рецептором, грелин запускает приток ионов Ca^{2+} в клетку [12]. Однако реакция протеинкиназной системы клетки — это не единственный биохимический ответ на активацию связанных с G-белком рецепторов грелина. Взаимодействуя с Gq-компонентом рецепторного комплекса, расположенного на внутренней поверхности клеточной мембраны, грелин также активирует фосфолипазу C и инозитол-1,4,5-трифосфатный цикл. Это доказывается экспериментами,

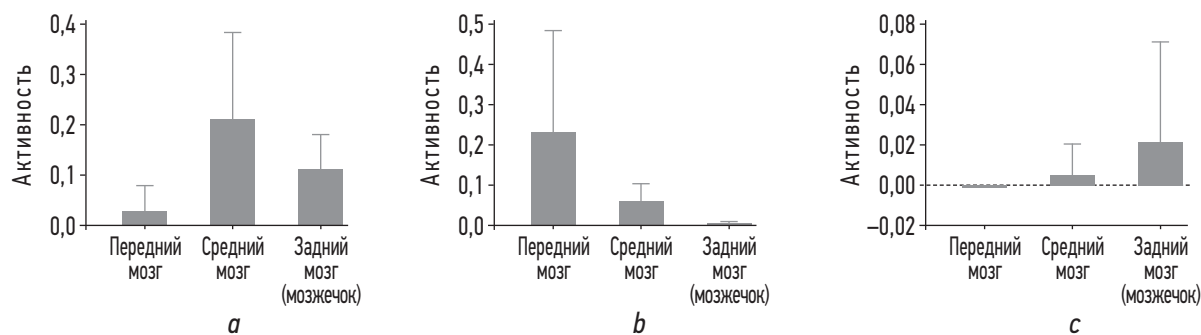


Рис 2. Общая протеинкиназная активность в разных структурах головного мозга *Danio rerio* до и после экспозиции с хищником и введении антагониста грелина: *a* — контроль (интактные); *b* — экспозиция с хищником; *c* — введение антагониста грелина (агрелакс)

выполненными на крысах, которым системно (внутрибрюшинно) и в желудочки мозга вводили грелин, АМФ-активируемая киназная активность при этом повышалась и в ряде мозговых структур, в частности, в гипоталамусе [9]. Авторы сделали вывод о филогенетической консервативности АМФ-активируемой протеинкиназы, что в полной мере относится и к *Danio rerio*. Функциональное значение этой консервативности, по мнению авторов, состоит в обеспечении клеточной адаптации при стрессорных воздействиях на организм.

Сама система грелина активно реагирует на стрессогенные воздействия. Так, в переднем мозге интактных рыб *Danio rerio* количественные показатели грелина чрезвычайно низки: его содержание было меньше, чем возможности определения тестирующей системы, то есть менее 4 пг/мг белка. Однако при стрессорном воздействии (экспозиция с хищником) количество грелина возросло в 200–250 раз, аналогично основному глюкокортикоидному гормону кортизолу [11]. Следовательно, структуры переднего мозга наиболее активно участвуют в реакции мозга на стрессорное воздействие. В то же время в среднем и заднем мозге исходно (в контроле) регистрировали достаточно высокое содержание грелина, которое подавлялось при экспозиции рыб с хищником. Интересно отметить, что антагонист грелина агрелакс значимо подавлял реакцию на стрессогенное воздействие, резко снижая уровень грелина в переднем и среднем мозге, даже существенно ниже, чем исходно в контрольной группе (у интактных рыб). Интересно отметить, что подавленная стрессом экспрессия грелина в заднем мозге при экспозиции с хищником при этом растормаживалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования показали, что протеинкиназная система головного мозга *Danio rerio* активно реагирует на стрессорное воздействие, то есть оказывается одним из значимых показателей стрессогенной реакции. Фармакологическое воздействие антагонистами грелина изменяет активность внутриклеточной киназной системы в структурах мозга *Danio rerio*. Если ее основным

ответом на стрессогенное воздействие станет повышение общей активности киназ преимущественно в переднем мозге, то антагонисты грелина полностью блокируют этот ответ. Это позволяет предположить наличие прямой взаимосвязи между повышением активности внутриклеточных киназ и количественного повышения концентрации грелина в головном мозге на примере модельного организма *Danio rerio*, подвергнутого стрессорному воздействию.

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. Блаженко, П.П. Хохлов, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев — сбор и анализ данных, подготовка и написание статьи; Б.А. Рейхардт, 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. Blazhenko, P.P. Khokhlov, E.R. Bychkov, A.A. Lebedev — collection and pilot data analyses, manuscript drafting and writing; B.A. Reichardt, 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. Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S., et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // *Nat Neurosci*. 2008. Vol. 11, No. 7. P. 752–753. DOI: 10.1038/nn.2139
2. Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T., et al. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats // *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006. Vol. 30, No. 8. P. 1403–1407. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.05.005
3. Asakawa A., Inui A., Kaga T., et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice // *Neuroendocrinology*. 2001. Vol. 74, No. 3. P. 143–147. DOI: 10.1159/000054680
4. Carlini V.P., Monzóna M.E., Varasa M.M., et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats // *Biochem Biophys Res Commun*. 2002. Vol. 299, No. 5. P. 739–743. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)02740-7
5. Griffiths B.B., Schoonheim P.J., Ziv L., et al. A zebrafish model of glucocorticoid resistance shows serotonergic modulation of the stress response // *Front Behav Neurosci*. 2012. Vol. 6. ID 68. DOI: 10.3389/fnbeh.2012.00068
6. Kaiya H., Kojima M., Hosoda H., et al. Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rain-

- bow trout // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144, No. 12. P. 5215–5226. DOI: 10.1210/en.2003-1085
7. Andersson U., Flipsson K., Abbott C.R., et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, No. 13. P. 12005–12008. DOI: 10.1074/jbc.C300557200
8. Amole N., Unniappan S. Fasting induces preproghrelin mRNA expression in the brain and gut of zebrafish, *Danio rerio* // *Gen Comp Endocrinol*. 2009. Vol. 161, No. 1. P. 133–137. DOI: 10.1016/j.ygcen.2008.11.002
9. Magnoni L.J., Vraskou Y., Palstra A.P., Planas J.V. AMP-Activated protein kinase plays an important evolutionary conserved role in the regulation of glucose metabolism in fish skeletal muscle cells // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 2. ID 31219. DOI: 10.1371/journal.pone.0031219
10. Menke A.L., Spitsbergen J.M., Wolterbeek A.P.M., Woutersen R.A. Normal anatomy and histology of the adult zebrafish // *Toxicol Pathology*. 2001. Vol. 39, No. 5. P. 759–775. DOI: 10.1177/0192623311409597
11. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S., et al. In search of new brain biomarkers of stress // *Res Results Pharmacol*. 2021. Vol. 7, No. 1. P. 41–46. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.633262
12. Рейхардт Б.А., Шабанов П.Д. Каталитическая субъединица PKA как прототип семейства эукариотических протеинкиназ // *Биохимия*. 2020. Т. 85, № 4. 476–493. DOI: 10.1134/S0006297920040021

REFERENCES

1. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci*. 2008;11(7):752–753. DOI: 10.1038/nn.2139
2. Kanehisa M, Akiyoshi J, Kitaichi T, et al. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(8):1403–1407. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.05.005
3. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology*. 2001;74(3):143–147. DOI: 10.1159/000054680
4. Carlini VP, Monzóna ME, Varasa MM, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;299(5):739–743. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)02740-7
5. Griffiths BB, Schoonheim PJ, Ziv L, et al. A zebrafish model of glucocorticoid resistance shows serotonergic modulation of the stress response. *Front Behav Neurosci*. 2012;6:68. DOI: 10.3389/fnbeh.2012.00068
6. Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, et al. Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout. *Endocrinology*. 2003;144(12):5215–5226. DOI: 10.1210/en.2003-1085

7. Andersson U, Flipsson K, Abbott CR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12005–12008. DOI: 10.1074/jbc.C300557200
8. Amole N, Unniappan S. Fasting induces preproghrelin mRNA expression in the brain and gut of zebrafish, *Danio rerio*. *Gen Comp Endocrinol*. 2009;161(1):133–137. DOI: 10.1016/j.ygcen.2008.11.002
9. Magnoni LJ, Vraskou Y, Palstra AP, Planas JV. AMP-Activated protein kinase plays an important evolutionary conserved role in the regulation of glucose metabolism in fish skeletal muscle cells. *PLoS One*. 2012;7(2):31219. DOI: 10.1371/journal.pone.0031219
10. Menke AL, Spitsbergen JM, Wolterbeek APM, Woutersen RA. Normal anatomy and histology of the adult zebrafish. *Toxicol Pathology*. 2001;39(5):759–775. DOI: 10.1177/0192623311409597
11. Shabanov PD, Blazhenko AA, Devyashin AS, et al. In search of new brain biomarkers of stress. *Res Results Pharmacol*. 2021;7(1):41–46. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.633262
12. Reikhardt BA, Shabanov PD. Catalytic subunit of PKA as a prototype of the eukaryotic protein kinase family. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(4):409–424. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297920040021

ОБ АВТОРАХ

***Александра Александровна Блаженко**, мл. научн. сотр.;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;
eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Борис Андреевич Рейхардт, канд. мед. наук, ст. научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3371-9161>;
eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: reihardt@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Alexandra A. Blazhenko**, Junior Researcher;
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Boris A. Reikhardt, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3371-9161>;
eLibrary SPIN: 8980-1073; e-mail: reihardt@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

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 химии и фармакологии лекарственных средств;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

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

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 of Chemistry and Pharmacology;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

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

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