

УДК 616.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622940>

# Влияние стресса ранней материнской депривации на экспрессию OX1R в лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс

С.С. Пюрвеев<sup>1, 2</sup>, Н.С. Деданишвили<sup>1</sup>, Э.А. Сексте<sup>1</sup>, А.А. Лебедев<sup>1</sup>,  
Е.Р. Бычков<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Депрессивные состояния становятся все более распространенным психическим расстройством, а также серьезной социальной проблемой, которая ложится тяжелым экономическим бременем на общество. Все больше данных доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что орексины (OX, нейропептиды, также известные как гипокретины) и их рецепторы вовлечены в патогенез депрессии. Орексинергическая система регулирует функции, которые нарушаются при депрессивных состояниях, такие как сон, система вознаграждения, пищевое поведение, реакция на стресс и моноаминергическая регуляция. Тем не менее точная роль орексинов в поведенческих и нейрофизиологических нарушениях, наблюдаемых при депрессии, все еще неясна.

**Цель** — изучение влияния раннего постнатального стресса на экспрессию OX1R в лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс.

**Материалы и методы.** В работе в качестве модели раннего постнатального стресса применяли материнскую депривацию (со 2-го по 12-й послеродовой день). Были сформированы две экспериментальные группы: контрольная ( $n = 20$ ) и материнская депривация ( $n = 20$ ). На 90-й день жизни с использованием пакета поведенческих тестов анализировали влияние раннего постнатального стресса на развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс во взрослом возрасте. Анализ поведения производили с помощью следующих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест вынужденного плавания Порсолта, двухбутылочный тест. После проведения опытов животных умерщвляли путем декапитации, мозг извлекали, помещали в холод и выделяли структуры мозга (гипоталамус, миндалина), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения ПЦР-анализа.

**Результаты.** Тестирование экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что у группы животных, подвергнутых депривации от матери, наблюдалось снижение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта, и увеличивалось время пребывания в закрытых рукавах относительно контроля, что можно оценить как повышение уровня тревожности животных. В тесте Порсолта у группы материнской депривации было увеличено время иммобилизации относительно контрольной группы животных. В группе материнской депривации в условиях двухбутылочного теста на предпочтение сахарозы наблюдалось снижение предпочтения раствора сахарозы, что свидетельствует о развитии ангедонии. В гипоталамусе отмечалось статистически достоверное снижение экспрессии мРНК OX1R в экспериментальной группе животных в отличие от группы интактного контроля. Двухкратное снижение уровня экспрессии мРНК OX1R у экспериментальной группы относительно животных контроля наблюдалось и в миндалевидном теле.

**Заключение.** Ранний стресс материнской депривации вызывает снижение экспрессии OX1R в гипоталамусе и миндалине мозга и способствует развитию тревожно-депрессивных симптомов у крыс.

**Ключевые слова:** ранний постнатальный стресс; материнская депривация; тревожность; депрессия, рецептор орексина.

## Как цитировать

Пюрвеев С.С., Деданишвили Н.С., Сексте Э.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние стресса ранней материнской депривации на экспрессию OX1R в лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 2. С. 153–162. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622940>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622940>

# Early stress in maternal deprivation affects the expression of OX1R in the limbic system of the brain and contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in rats

Sarnig S. Pyurveev<sup>1,2</sup>, Nikolai S. Dedanishvili<sup>1</sup>, Edgar A. Sekste<sup>1</sup>, Andrei A. Lebedev<sup>1</sup>, Eugeny R. Bychkov<sup>1</sup>, Petr D. Shabanov<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Depressive states are becoming an increasingly common mental disorder and a serious social problem that places a heavy economic burden on society. Increasing data from preclinical and clinical studies indicate that orexins (neuropeptides, also known as hypocretins) and their receptors are involved in the pathogenesis of depression. The orexinergic system regulates disrupted functions in depressive states, such as sleep, reward system, eating behavior, stress response, and monoaminergic regulation. However, the exact role of orexins in behavioral and neurophysiological disorders in depression is still unclear.

**AIM:** This study aimed to examine the effect of early postnatal stress on the expression of OX1R orexin in the limbic system and the development of anxiety-depressive symptoms in rats.

**MATERIALS AND METHODS:** Maternal deprivation was used as a model of early postnatal stress (postpartum days 2–12). The animals were divided into the control ( $n = 20$ ) and maternal deprivation ( $n = 20$ ) groups. On day 90 of life, the influence of early postnatal stress on the development of anxiety-depressive symptoms in adult rats was analyzed using a package of behavioral tests, namely, raised cruciform maze, forced swimming Porsolt test, and two-bottle test. After the experiments, the animals were killed by decapitation, the brain was extracted and placed in the cold, and brain structures (hypothalamus and amygdala) were isolated, immediately frozen in liquid nitrogen, and stored at a temperature of  $-80^{\circ}\text{C}$  for polymerase chain reaction analysis.

**RESULTS:** In the “raised cruciform maze,” the maternal deprivation group spent less time in the open arms of the maze, and the time spent in the closed sleeves increased relative to the control, which can be assessed as an increase in anxiety levels. In the Porsolt test, the maternal deprivation group had increased immobilization time relative to the control group. In the two-bottle sucrose preference test, the maternal deprivation group demonstrated a decreased preference for sucrose solution, which indicates the development of anhedonia. In the hypothalamus, the mRNA expression level of OX1R significantly decreased in the experimental group compared with that in the control group. A twofold decrease in the mRNA expression level of OX1R was also observed in the amygdala of the experimental group compared with that of the control group.

**CONCLUSIONS:** Early stress caused by maternal deprivation resulted in a decrease in OX1R orexin expression in the hypothalamus and amygdala and contributed to the development of anxiety-depressive symptoms in rats.

**Keywords:** early postnatal stress; maternal deprivation; anxiety; depression, orexin receptor.

## To cite this article

Pyurveev SS, Dedanishvili NS, Sekste EA, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Early stress in maternal deprivation affects the expression of OX1R in the limbic system of the brain and contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):153–162. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF622940>

Received: 02.11.2023

Accepted: 04.06.2024

Published online: 28.06.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 264 млн человек во всем мире страдают от депрессии [1]. Депрессивные состояния становятся все более распространенным психическим расстройством, а также серьезной социальной проблемой, которая ложится тяжелым экономическим бременем на общество. Длительное лечение депрессии влечет за собой целый ряд медицинских расходов и требует прогнозирования нежелательных исходов, а также резистентности к терапии [2].

Основными симптомами депрессивного расстройства являются подавленное настроение (снижение мотивации или безнадежность), ангедония (снижение способности получать удовольствие от еды, социальных контактов), анергия, раздражительность, трудности с концентрацией внимания, нарушения сна, аппетита и познавательной деятельности, а также склонность к суициду [2]. К сожалению, хронический и изнурительный характер депрессии осложняет прогноз многих хронических заболеваний и усугубляет ситуацию с заболеваемостью и инвалидностью в мире [3].

При этом этиология депрессии до сих пор остается малоизученной. Считается, что в возникновении депрессии участвуют генетические факторы (около 40 %), а также факторы внешней среды (в частности, стрессовые события) [3, 4]. Стрессовые события могут вызывать ряд психологических и физиологических изменений, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы. Стресс в раннем возрасте ускоряет долгосрочные изменения функциональных свойств, лежащих в основе эмоционального восприятия и, следовательно, может изменить реакцию на стресс в более позднем возрасте [5, 6]. Исследование патофизиологических механизмов расстройств, связанных со стрессом раннего возраста, лежащих в основе депрессивного синдрома носит научно-практический характер. Под ранним постнатальным периодом понимают грудной период человека (от рождения до 1 года). Этот период очень важен для формирования индивидуума и здоровья на протяжении всей последующей жизни. Ранний постнатальный период — это критическое время для функционального развития головного мозга [7]. Грызуны являются одними из наиболее полезных видов для изучения социального поведения. У крыс ранним постнатальным периодом считается время от рождения до 21-го дня жизни.

Стресс в раннем возрасте, такой как депривация и сепарация от матери, иммобилизация, социальная изоляция, может приводить к изменениям в поведении и нейрохимической активности крыс [8]. Это может сказываться на их эмоциональном и социальном поведении, а также на их стрессовых ответах. Крысы, пережившие воздействие раннего стресса, могут проявлять сниженный интерес к разнообразным видам стимуляции и изменения в социальном взаимодействии, что соответствует некоторым

симптомам, которые наблюдаются у людей с депрессией [9]. Кроме того, исследования показывают, что стресс в раннем возрасте может вызывать изменения в нейрохимической системе крыс, включая снижение уровня серотонина, повышение уровня кортизола и изменение активности гиппокампа — участка мозга, связанного с регуляцией настроения [10]. Все больше данных доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что орексины (нейропептиды, также известные как гипокретины) и их рецепторы вовлечены в физиопатологию депрессии. Действительно, орексинергическая система регулирует функции, которые нарушаются при депрессивных состояниях, такие как сон, система вознаграждения, пищевое поведение, реакция на стресс и моноаминергическая нейротрансмиссия. Тем не менее точная роль орексинов в поведенческих и нейрофизиологических нарушениях, наблюдаемых при депрессии, все еще неясна. Известно, что орексины опосредуют стресс-индуцированные реакции. Введение орексинов и их агонистов экспериментальным животным приводит к изменению поведения, вызванному стрессовым стимулом, включающим в себя активацию двух основных стресс-реализующих систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатoadреналовую [11]. В обзоре И.Ю. Тиссена и соавт. [12] было показано двунаправленное взаимодействие орексиновых нейронов с эмоциональными структурами головного мозга, такими как ядро ложа конечной полоски, голубоватое место, центральное и дорзомедиальное ядра миндалины, гиппокамп, медиальная префронтальная кора. Принимая во внимание важную роль кортиколиберина (или кортикотропин-рилизинг-гормон, КРГ) в регуляции стрессорных реакций, также представляет интерес то, что орексиновые волокна расположены в непосредственной близости от нейронов, продуцирующих КРГ в паравентрикулярном ядре и миндалине [12].

*Цель исследования* — изучение влияния раннего постнатального стресса на экспрессию рецептора орексина типа 1 в лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Этические правила и нормы.** Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и этическими стандартами Российской Федерации по содержанию и обращению с лабораторными животными.

**Выбор животных.** Подопытные животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), поддержанием температуры  $22 \pm 2$  °С.

Работу проводили на выводке, для его получения самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках (40 × 50 × 20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 19 ± 2 дня.

В работе было использовано 40 крыс-самцов (5 пометов) и сформированы две экспериментальные группы: интактный контроль ( $n = 20$ ) и материнская депривация ( $n = 20$ ).

### Модель материнской депривации (МД)

Крысят со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканы на 180 мин на 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [5]. После МД и молочного вскармливания крысят выращивали в пластиковых клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г [7]. Поведение оценивали на 90-й постнатальный день с помощью пакета поведенческих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест Порсолта, двухбутылочный тест [13].

Поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов размерами 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. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Тест принудительного плавания Порсолта основан на наблюдении, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессия, то есть как поведение отчаяния. Животных помещали в прозрачный цилиндр высотой 0,7 м, наполненный водой, при температуре 25 °С, на 5 мин. За сутки до тестирования каждое животное опускали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть

касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинали проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной стрессорной ситуации, но затем оставляли эти попытки и зависали в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессивноподобного состояния. Основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния по данному тесту является длительность неподвижности, а именно сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения.

Двухбутылочный тест отражает чувствительность рецепторов T1R1 + T1R3 животных к сладкому вкусу. По результатам теста можно спрогнозировать вероятность развития ангедонии. Крысам каждой группы в течение суток был предоставлен выбор: пить воду или 10 % раствор сахарозы. Оценку результатов производили по формуле:  $N = V_1/V_2 \times 100 \%$ , где  $V_1$  — объем раствора сахарозы;  $V_2$  — объем выпитой за сутки жидкости;  $N$  — процентное отношение выпитого раствора сахарозы к общему объему потребленной жидкости [7, 13].

### Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

После кассеты поведенческих тестов животных умерщвляли путем декапитации, извлекали на холод структуры мозга (гипоталамус, миндалина), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –80 °С до проведения ПЦР-анализа. Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Синтез кДНК проводили методом обратной транскрипции в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы, Promega, США). ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green (Синтол, Россия), смесь специфических прямых и обратных праймеров, подобранных и синтезированных в компании «Beagle», Россия (табл. 1). Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *Grlnr* для каждой структуры отдельно методом  $2(-\Delta\Delta C(T))$ . Ген домашнего хозяйства (*Gapdh*) был выбран исходя из того, что ранее

**Таблица 1.** Последовательности праймеров для ПЦР

**Table 1.** Primer sequences for polymerase chain reaction

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>Gapdh</i>	5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'
<i>Ox1r1</i>	5'-GTGGCAAATTCGGGAGCAG-3'	5'-GCTCTGCAAGGACAAGGACT-3'

проведенные исследования свидетельствуют о незначительном изменении экспрессии данного гена при различных экспериментальных условиях [14].

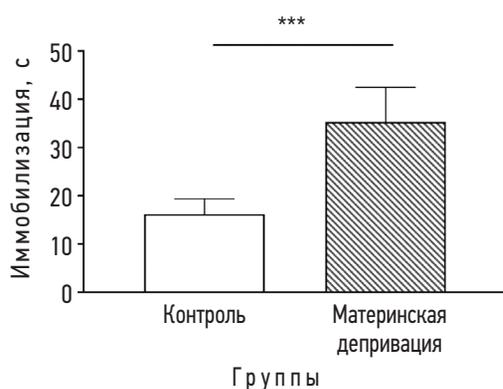
### Статистическая обработка полученных материалов

Для статистической обработки полученных количественных данных применяли пакеты программ Graph Pad Prism 8.1. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова – Смирнова. Для сравнения контрольной и экспериментальной групп использовали *t*-критерий Стьюдента для парных сравнений. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование экспериментальных животных в приподнятом крестообразном лабиринте показало, что у группы животных, подвергнутых депривации от матери на ранних этапах онтогенеза, наблюдалось статистически значимое снижение времени пребывания в открытых рукавах лабиринта ( $p \leq 0,05$ ) относительно контрольной группы, что можно оценить как повышение уровня тревожности. При этом статистически достоверно увеличилось время пребывания в закрытых рукавах лабиринта ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля (табл. 2).

В тесте Порсолта в качестве показателя депрессии было принято время полной иммобильности (рис. 1).



**Рис. 1.** Время иммобильности животных в тесте Порсолта после материнской депривации,  $M \pm m$ . \*\*\* $p < 0,001$  — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой

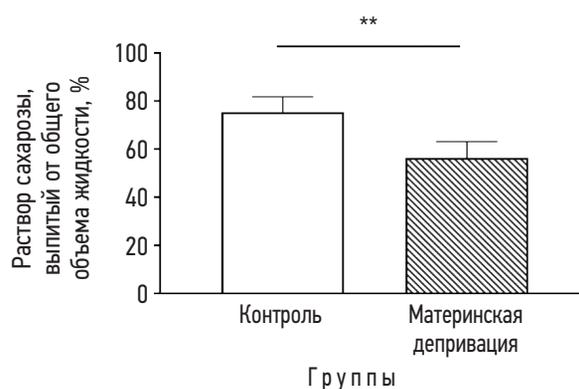
**Fig. 1.** Immobilization time of animals in the Porsolt test after maternal deprivation,  $M \pm m$ . \*\*\* $p < 0.001$ , significantly different from the control group

Другими словами, большее время неподвижности означает более высокое депрессивное состояние, в то время как меньшее время неподвижности — более низкое. Результаты показали, что материнская депривация в раннем возрасте приводила к значительному увеличению времени иммобилизации относительно контрольной группы животных ( $p < 0,001$ ).

Согласно двухбутылочному тесту на предпочтение сахарозы ранняя депривация от матери приводит к развитию ангедонии (невозможность испытывать удовольствие). Подтверждением данного состояния было снижение предпочтения раствора сахарозы ( $56,33 \pm 2,73$  %,  $p < 0,01$ ) по сравнению с крысами из контрольной группы ( $75,67 \pm 2,35$  %) (рис. 2).

### Влияние материнской депривации на экспрессию гена *Ox1r1* в структурах головного мозга крыс

Стресс в раннем онтогенезе в виде ежедневной трехчасовой депривации от матери в критические дни нейrogenеза постнатального периода оказывал разное влияние на орексинную систему у экспериментальных животных. В гипоталамусе отмечалось статистически достоверное понижение экспрессии в экспериментальной группе животных в отличие от группы интактного контроля (рис. 3, *a*) и двукратное снижение уровня экспрессии исследуемого гена у экспериментальной группы относительно животных контроля наблюдается и в миндалевидном теле (рис. 3, *b*).



**Рис. 2.** Тест предпочтения сахарозы,  $M \pm m$ . \*\* $p < 0,01$  — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой

**Fig. 2.** Sucrose preference test,  $M \pm m$ . \*\* $p < 0.01$ , significant differences compared with the control group

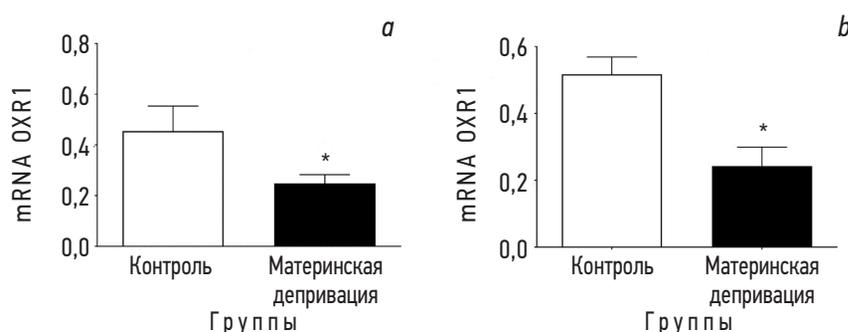
**Таблица 2.** Поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после материнской депривации,  $M \pm m$

**Table 2.** Behavior of animals in the raised plus maze test after maternal deprivation,  $M \pm m$

Время	Контроль	Материнская депривация
Открытый рукав, с	18,57 ± 8,16	10,69 ± 0,86*
Закрытый рукав, с	215,68 ± 23,78	269,38 ± 13,13*

*Примечание.* \* $p \leq 0,05$  — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой.

*Note.* \* $p \leq 0.05$ , significant differences compared to the control group.



**Рис. 3.** Влияние материнской депривации на уровень экспрессии генов *Ox1r1* в гипоталамусе (а) и миндалевидном теле мозга (b) крыс. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *Ox1r1*. \* $p < 0,05$  — достоверные отличия по сравнению с контрольной группой

**Fig. 3.** Effect of maternal deprivation on the expression level of *Ox1r1* in the hypothalamus (a) and amygdala of rat brains (b). Data are normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene and calculated in relative units relative to the expression value of *Ox1r1*. \* $p < 0.05$  significant differences compared with the control group

## ОБСУЖДЕНИЕ

Стресс — один из сильнейших факторов риска развития депрессии. Эпидемиологические исследования показывают, что до 70–80 % серьезных депрессивных эпизодов предшествуют стрессовые жизненные события [15]. Таким образом, устойчивость, способность оправляться от острого или хронического стресса, имеет решающее значение для выработки адаптивных физиологических и психологических реакций на стрессоры. Однако нейронные механизмы, лежащие в основе устойчивости к стрессу, четко не изучены. Здесь мы демонстрируем, что стресс в раннем онтогенезе (материнская депривация) непосредственно влияет на экспрессию рецепторов орексина типа 1 в лимбических структурах мозга и, следовательно, способствует развитию тревожно-депрессивных состояний понижая устойчивость к стрессору.

В настоящем исследовании мы представили дополнительные доказательства, подтверждающие влияние материнской депривации на тревожно-депрессивное поведение у половозрелых крыс линии Вистар. У млекопитающих материнская забота как основной источник пищи, тепла и безопасности для своих детенышей — необходимое условие выживания детенышей [13]. Получение надлежащего уровня материнской заботы является ключевым фактором для развития социальных навыков детенышей [16]. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что потеря родительской заботы из-за смерти одного или обоих родителей становится основным фактором риска развития когнитивных расстройств и нарушения регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в подростковом и взрослом возрасте [17]. В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном L. Berg и соавт. [18], показано, что потеря матери в результате несчастных случаев и убийств оказывает большее влияние на молодых мужчин, чем на женщин, и что смерть родителей в более раннем возрасте (от 0 до 5 лет) значительно повышает риск развития депрессии. Это способствовало включению в наше исследование крыс-самцов.

В работе J.P. Brás и соавт. [19] показано, что крысы-самцы с высоким уровнем кортикостерона особенно чувствительны к развитию затяжного депрессивно-подобного поведения после воздействия раннего стресса. Кроме того, у них наблюдаются нейроиммунологические изменения во взрослом возрасте, такие как повышенная экспрессия TNF- $\alpha$  в гиппокампе, активация микроглии и экспрессия *miR-342* [19].

Другие авторы в своей работе применяли модель материнской депривации в качестве модели стресса в раннем возрасте, во взрослом же возрасте в качестве стрессора использовали системное введение липополисахаридов. В ходе поведенческих тестов у животных до введения липополисахаридов было выявлено депрессивно-тревожное поведение и ухудшение памяти. Семидневное введение липополисахаридов взрослым крысам индуцировало аналогичные изменения поведения и активацию микроглии, экспрессию провоспалительных цитокинов и повышенную экспрессию *Jmjd3 in vitro* [20].

Время стрессового гипореактивного периода является чрезвычайно важной фазой развития, которая длится с 4-го до 14-го дня постнатального периода и характеризуется нечувствительностью надпочечников к своему трофическому гормону гипофиза кортикотропину и к большинству стрессовых факторов, что обеспечивает поддержание низкого и стабильного уровня кортикостерона (КОРТ), необходимого для правильного развития мозга [21].

Такие формы материнского поведения, как вылизывание/груминг и кормление ответственны за подавление секреции кортикотропина и КОРТ. В своем фундаментальном исследовании S. Levine и соавт. [22] показали, что непосредственное влияние материнской депривации на базальную, стрессовую и адреноркортicotропную гормональную (АКТГ) индуцированную секрецию КОРТ зависит от возраста детенышей. Так, например, на 3-й день постнатального периода, то есть до начала стрессового гипореактивного периода, 24-часовая депривация приводит к небольшому увеличению базального и стрессового,



на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lorigooini Z., Boroujeni S.N., Sayyadi-Shahraki M., et al. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress // *Behav Neurol*. 2021. Vol. 1. ID 8817309. doi: 10.1155/2021/8817309
- Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: a health technology assessment // *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017. Vol. 17, N 15. P. 1–167.
- Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications // *Neurosci Bull*. 2021. Vol. 37, N 6. P. 863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3
- Norkeviciene A., Gocentiene R., Sestokaite A., et al. A Systematic review of candidate genes for major depression // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022. Vol. 58, N 2. ID 285. doi: 10.3390/medicina58020285
- Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., et al. Studying the Involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis // *J Evol Biochem Physiol*. 2023. Vol. 59, N 4. P. 1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316
- Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А., и др. Исследование участия грелина в механизмах игровой зависимости у крыс после воздействия психогенных стрессоров в раннем онтогенезе // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023. Т. 109, № 8. С. 1080–1093. EDN: FCMBCJ doi: 10.31857/S086981392308006X
- Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // *Российские биомедицинские исследования*. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37. EDN: ABECPH
- Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А., и др. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1A в структурах мозга // *Вопросы наркологии*. 2022. № 11–12. С. 44–66. EDN: SSLSSZ
- Song J., Kim Y-K. Animal models for the study of depressive disorder // *CNS Neurosci Ther*. 2021. Vol. 27, N 6. P. 633–642. doi: 10.1111/cns.13622
- Lee J., Chi S., Lee M.-S. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: A narrative review // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 18. ID 10051. doi: 10.3390/ijms221810051

before publication. The personal contribution of each author: S.S. Pyurveev, N.S. Dedanishvili, E.A. Sekste, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

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

- Katzman M.A., Katzman M.P. Neurobiology of the orexin system and its potential role in the regulation of hedonic tone // *Brain Sci*. 2022. Vol. 12, N 2. ID 150. doi: 10.3390/brainsci12020150
- Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Орексины и подкрепляющие системы мозга // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 4. С. 5–18. EDN: POTPEL doi: 10.17816/RCF1745-18
- Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2023. Т. 21, № 1. С. 69–78. EDN: GJBUYN doi: 10.17816/RCF21169-78
- Сексте Э.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Повышение уровня мРНК рецептора орексина первого типа (OX1R) в структурах головного мозга у крыс, склонных к импульсивности в поведении // *Биомедицинская химия*. 2021. Т. 67, № 5. С. 411–417. EDN: ZVENEQ doi: 10.18097/PBMC20216705411
- Brundin L., Björkqvist M., Petersén A., Träskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007. Vol. 17, N 9. P. 573–579. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.01.005
- Branchi I., Curley J.P., D'Andrea I., et al. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, N 4. P. 522–532. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.010
- Tofoli S.M.C., Von Werne Baes C., Martins C.M.S., Juruena M. Early life stress, HPA axis, and depression // *Psychol Neurosci*. 2011. Vol. 4, N 2. P. 229–234. doi: 10.3922/j.psns.2011.2.008
- Berg L., Rostila M., Hjert A. Parental death during childhood and depression in young adults — A national cohort study // *J Child Psychol Psychiatry*. 2016. Vol. 57, N 9. P. 1092–1098. doi: 10.1111/jcpp.12560
- Brás J.P., Guillot de Suduiraut I., Zanoletti O., et al. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation and inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood // *Brain Behav Immun*. 2022. Vol. 99. P. 397–408. doi: 10.1016/j.bbi.2021.10.018
- Wang R., Wang W., Xu J., et al. Jmjd3 is involved in the susceptibility to depression induced by maternal separation via enhancing the neuroinflammation in the prefrontal cortex and hip-

poampus of male rats // *Exp Neurol*. 2020. Vol. 328. ID 113254. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113254

21. Rosenfeld P., Suchecki D., Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development // *Neurosci Biobehav Rev*. 1992. Vol. 16, N 4. P. 553–568. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80196-4

22. Levine S., Huchton D.M., Wiener S.G., Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat // *Dev Psychobiol*. 1991. Vol. 24, N 8. P. 547–558. doi: 10.1002/dev.420240803

23. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс // *Педиатр*. 2021. Т. 12, № 6. С. 35–42. EDN: VFATQN doi: 10.17816/PED12635-42

24. Loi M., Koricka S., Lucassen P.J., Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2014. Vol. 5. ID 13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013

25. Rentesi G., Antoniou K., Marselos M., et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats // *Behav Brain Res*. 2013. Vol. 244. P. 29–37. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.040

26. Allard J.S., Tizabi Y., Shaffery J.P., Manaye K. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression // *Neuropeptides*. 2007. Vol. 41, N 5. P. 329–337. doi: 10.1016/j.npep.2007.04.006

27. Mori T., Ito S., Kuwaki T., et al. Monoaminergic neuronal changes in orexin deficient mice // *Neuropharmacology*. 2010. Vol. 58, N 4–5. P. 826–832. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.009

28. Yamanaka A., Muraki Y., Ichiki K., et al. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner // *J Neurophysiol*. 2006. Vol. 96, N 1. P. 284–298. doi: 10.1152/jn.01361.2005

29. Feng P., Hu Y., Li D., et al. The effect of clomipramine on wake/sleep and orexinergic expression in rats // *J Psychopharmacol*. 2009. Vol. 23, N 5. P. 559–566. doi: 10.1177/0269881108089606

30. Nocjar C., Zhang J., Feng P., Panksepp J. The social defeat animal model of depression shows diminished levels of orexin in mesocortical regions of the dopamine system, and of dynorphin and orexin in the hypothalamus // *Neuroscience*. 2012. Vol. 218. P. 138–153. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.05.033

31. Feng P., Vurbic D., Wu Z., Strohl K.P. Brain orexins and wake regulation in rats exposed to maternal deprivation // *Brain Res*. 2007. Vol. 1154. P. 163–172. doi: 10.1016/j.brainres.2007.03.077

## REFERENCES

1. Lorigooini Z, Boroujeni SN, Sayyadi-Shahraki M, et al. Limonene through attenuation of neuroinflammation and nitrite level exerts antidepressant-like effect on mouse model of maternal separation stress. *Behav Neurol*. 2021;1:8817309. doi: 10.1155/2021/8817309

2. Health Quality Ontario. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017;17(15):1–167.

3. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull*. 2021;37(6):863–880. doi: 10.1007/s12264-021-00638-3

4. Norkeviciene A, Gocentiene R, Sestokaite A, et al. A Systematic review of candidate genes for major depression. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022;58(2):285. doi: 10.3390/medicina58020285

5. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 2023;59(4):1402–1413. doi: 10.1134/S1234567823040316

6. Lebedev AA, Purveev SS, Sexte EA, et al. Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *Russian Journal of Physiology*. 2023;109(8):1080–1093. EDN: FCMBCJ doi: 10.31857/S086981392308006X

7. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):27–37. EDN: ABCEPH

8. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sekste EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing GHSR1A expression in cerebral structures. *Journal of addiction problems*. 2022;(11–12):44–66. EDN: SSLSSZ

9. Song J, Kim Y-K. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(6):633–642. doi: 10.1111/cns.13622

10. Lee J, Chi S, Lee M-S. Molecular biomarkers for pediatric depressive disorders: A narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10051. doi: 10.3390/ijms221810051

11. Katzman MA, Katzman MP. Neurobiology of the orexin system and its potential role in the regulation of hedonic tone. *Brain Sci*. 2022;12(2):150. doi: 10.3390/brainsci12020150

12. Tissen IY, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Orexins and the brain reinforcing systems. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):5–18. EDN: POTPEL doi: 10.17816/RCF1745-18

13. Pyurveev SS, Nekrasov MS, Dedanishvili NS, et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. EDN: GJBUYN doi: 10.17816/RCF21169-78

14. Sekste EA, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Increase in the level of orexin receptor 1 (OX1R) mRNA in the brain structures of rats prone to impulsivity in behavior. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2021;67(5):411–417. EDN: ZVENEQ doi: 10.18097/PBMC20216705411

15. Brundin L, Björkqvist M, Petersén A, Träskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(9):573–579. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.01.005

16. Branchi I, Curley JP, D'Andrea I, et al. Early interactions with mother and peers independently build adult social skills and shape BDNF and oxytocin receptor brain levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(4):522–532. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.07.010

17. Tofoli SMC, Von Werne Baes C, Martins CMS, Jurueña M. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychol Neurosci*. 2011;4(2): 229–234. doi: 10.3922/j.psns.2011.2.008

18. Berg L, Rostila M, Hjern A. Parental death during childhood and depression in young adults — A national cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(9):1092–1098. doi: 10.1111/jcpp.12560
19. Brás JP, Guillot de Suduiraut I, Zanoletti O, et al. Stress-induced depressive-like behavior in male rats is associated with microglial activation and inflammation dysregulation in the hippocampus in adulthood. *Brain Behav Immun*. 2022;99:397–408. doi: 10.1016/j.bbi.2021.10.018
20. Wang R, Wang W, Xu J, et al. Jmjd3 is involved in the susceptibility to depression induced by maternal separation via enhancing the neuroinflammation in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats. *Exp Neurol*. 2020;328:113254. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113254
21. Rosenfeld P, Suchecki D, Levine S. Multifactorial regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during development. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16(4):553–568. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80196-4
22. Levine S, Huchton DM, Wiener SG, Rosenfeld P. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol*. 1991;24(8):547–558. doi: 10.1002/dev.420240803
23. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. EDN: VFATQN doi: 10.17816/PED12635-42
24. Loi M, Koricka S, Lucassen PJ, Joëls M. Age- and sex-dependent effects of early life stress on hippocampal neurogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:13. doi: 10.3389/fendo.2014.00013
25. Rentesi G, Antoniou K, Marselos M, et al. Early maternal deprivation-induced modifications in the neurobiological, neurochemical and behavioral profile of adult rats. *Behav Brain Res*. 2013;244:29–37. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.040
26. Allard JS, Tizabi Y, Shaffery JP, Manaye K. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on hypocretin neurons in the hypothalamus of a rat model of depression. *Neuropeptides*. 2007;41(5):329–337. doi: 10.1016/j.npep.2007.04.006
27. Mori T, Ito S, Kuwaki T, et al. Monoaminergic neuronal changes in orexin deficient mice. *Neuropharmacology*. 2010;58(4–5):826–832. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.08.009
28. Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, et al. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J Neurophysiol*. 2006;96(1):284–298. doi: 10.1152/jn.01361.2005
29. Feng P, Hu Y, Li D, et al. The effect of clomipramine on wake/sleep and orexinergic expression in rats. *J Psychopharmacol*. 2009;23(5):559–566. doi: 10.1177/0269881108089606
30. Nocjar C, Zhang J, Feng P, Panksepp J. The social defeat animal model of depression shows diminished levels of orexin in mesocortical regions of the dopamine system, and of dynorphin and orexin in the hypothalamus. *Neuroscience*. 2012;218:138–153. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.05.033
31. Feng P, Vurbic D, Wu Z, Strohl KP. Brain orexins and wake regulation in rats exposed to maternal deprivation. *Brain Res*. 2007;1154:163–172. doi: 10.1016/j.brainres.2007.03.077

## ОБ АВТОРАХ

**\*Сарнг Саналович Пурвеев;** адрес: Россия, 199022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;  
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;  
e-mail: dr.purveev@gmail.com

**Николай Сергеевич Деданишвили;**  
ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556;  
e-mail: votrenicolas@mail.ru

**Эдгар Артурович Сексте,** канд. биол. наук;  
eLibrary SPIN: 3761-0525; e-mail: sekste\_edgar@mail.ru

**Андрей Андреевич Лебедев,** д-р биол. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;  
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Евгений Рудольфович Бычков,** канд. мед. наук;  
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

**Петр Дмитриевич Шабанов,** д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Sarnng S. Pyurveev;** address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 199022, Russia;  
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;  
e-mail: dr.purveev@gmail.com

**Nikolai S. Dedanishvili;**  
ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556;  
e-mail: votrenicolas@mail.ru

**Edgar A. Sekste,** Cand Sci. (Biology);  
eLibrary SPIN: 3761-0525; e-mail: sekste\_edgar@mail.ru

**Andrei A. Lebedev,** Dr. Sci. (Biology), Professor;  
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;  
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

**Eugenii R. Bychkov,** MD, Cand. Sci. (Medicine);  
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

**Petr D. Shabanov,** MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author