

УДК 340.632

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF631566>

Влияние социального стресса в раннем онтогенезе на проявление пищевой зависимости и содержание грелина в гипоталамусе крыс

А.А. Лебедев¹, А.В. Дробленков¹, С.С. Пюрвеев^{1, 2}, Г.П. Косякова^{1, 2}, А.А. Безверхий¹,
В.А. Лебедев¹, М.А. Нетеса¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Факторы, которые могут вызывать эпизоды компульсивного (приступообразного) переедания, включают психические и физические стрессы. В наших исследованиях показано, что материнская депривация в раннем онтогенезе вызывает повышение элементов игровой зависимости в тесте Iowa Gambling Task. Возникает вопрос о значении материнской депривации в формировании других видов нехимических зависимостей, в частности, пищевой.

Цель — исследование роли грелина в проявлении элементов пищевой зависимости у крыс, подверженных отлучению от матери в раннем онтогенезе.

Материалы и методы. Крыс линии Вистар со 2-го по 12-й день после рождения на 180 мин отлучали от матери, в опытах использовали самцов в возрасте 90–100 дней. При выработке компульсивного переедания животные получали в течение 1 ч диету с высоким содержанием углеводов (смесь на основе шоколадной пасты) каждый третий день в течение 1,5 мес. За 15 мин до кормления шоколадную пасту помещали в 5 см досягаемости при визуальном контакте. После выработки пищевого компульсивного переедания исследовали количество, площадь грелин-продуцирующих нейроэндокринных клеток гипоталамуса с помощью метода иммуногистохимии у интактных крыс и животных после стресса материнской депривации.

Результаты. Показано, что прерывистое потребление шоколадной смеси предсказывает переедание у крыс независимо от увеличения массы тела или ожирения, что является следствием компульсивного (приступообразного) переедания. При изучении влияния материнской депривации на потребление шоколада было показано, что среднее суточное потребление в группе материнской депривации увеличивалось ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного корма было показано, что потребление в группе материнской депривации не изменялось относительно контрольной группы. Число и площадь нейроэндокринных клеток, продуцирующих грелин, в латеральной части медиального аркуатного ядра гипоталамуса снижались у крыс после материнской депривации.

Заключение. Сделан вывод, что ранний психогенный стресс материнской депривации вызывает дисбаланс системы регуляции грелина с элементами пищевой зависимости у крыс.

Ключевые слова: пищевая зависимость; материнская депривация; грелин; нейроэндокринные клетки.

Как цитировать

Лебедев А.А., Дробленков А.В., Пюрвеев С.С., Косякова Г.П., Безверхий А.А., Лебедев В.А., Нетеса М.А., Шабанов П.Д. Влияние социального стресса в раннем онтогенезе на проявление пищевой зависимости и содержание грелина в гипоталамусе крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22, № 3. С. 309–318. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF631566>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF631566>

Impact of social stress in early ontogenesis on food addiction and ghrelin levels in the hypothalamus of rats

Andrei A. Lebedev¹, Andrey V. Droblenkov¹, Sarng S. Purveev^{1, 2}, Galina P. Kosyakova^{1, 2}, Aleksandr A. Bezverkhiy¹, Viktor A. Lebedev¹, Maria A. Netesa¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Factors that can trigger episodes of binge (compulsive) eating include psychological and physical stress. Our studies have shown that maternal deprivation in early ontogenesis leads to an increase in elements of gambling addiction in the Iowa Gambling Task test. This raises the question of the role of maternal deprivation in the development of other types of non-chemical addictions, particularly food addiction.

AIM: To study the role of ghrelin in the manifestation of food addiction elements in rats subjected to maternal deprivation in early ontogenesis.

MATERIALS AND METHODS: Wistar rats were separated from their mothers for 180 minutes daily from day 2 to day 12 after birth. Male rats aged 90–100 days were used in the experiments. To induce compulsive overeating, the animals were given a high-carbohydrate diet (a mixture based on chocolate paste) for 1 hour every third day for 1.5 months. Fifteen minutes before feeding, the chocolate paste was placed within 5 cm of the rat's reach with visual contact. After compulsive overeating was established, the number and area of ghrelin-producing neuroendocrine cells in the hypothalamus were analyzed using immunohistochemistry in intact rats and animals subjected to maternal deprivation stress.

RESULTS: It was shown that intermittent consumption of the chocolate mixture predicted overeating in rats, independent of weight gain or obesity, as a result of compulsive overeating. In studying the effect of maternal deprivation on chocolate consumption, it was found that the average daily consumption in the maternal deprivation group increased ($p < 0.001$) compared to the control group. However, there was no significant difference in standard food consumption between the maternal deprivation and control groups. The number and area of ghrelin-producing neuroendocrine cells in the lateral portion of the medial arcuate nucleus of the hypothalamus were reduced in rats after maternal deprivation.

CONCLUSIONS: It was concluded that early psychogenic stress from maternal deprivation causes a dysregulation of the ghrelin system, contributing to elements of food addiction in rats.

Keywords: food addiction; maternal deprivation; ghrelin; neuroendocrine cells.

To cite this article

Lebedev AA, Droblenkov AV, Purveev SS, Kosyakova GP, Bezverkhiy AA, Lebedev VA, Netesa MA, Shabanov PD. Impact of social stress in early ontogenesis on food addiction and ghrelin levels in the hypothalamus of rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(3):309–318. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF631566>

Received: 03.05.2024

Accepted: 16.08.2024

Published online: 30.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Средовые воздействия в раннем онтогенезе оказывают существенное влияние на функции у половозрелых особей [1]. Ранние психогенные стрессы влияют на процессы роста, обмена веществ, воспалительные реакции, действуют на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов [1] и приводят к посттравматическим стрессовым расстройствам [2, 3]. Отлучение от матери (maternal separation, MS) вызывает отдаленные расстройства поведения, мотиваций [4], появление депрессий, повышение тревожности и злоупотребления психоактивными средствами [5]. MS вызывает у животных стойкие изменения эмоциональных реакций и формирования зависимости от аддитивных средств [6, 7]. MS включает ежедневное отделение (от 15 мин до 6 ч) пометов от самок в течение первых двух недель жизни и вызывает глубокие нейробиохимические и поведенческие изменения у потомства, которые обнаруживаются во взрослом возрасте [8].

Грелин был впервые найден в конце XX в. Он состоит из 28 аминокислот, образуется в слизистой оболочке желудка и в латеральной области аркуатного ядра гипоталамуса и поступает в кровеносную систему [9]. Существует три изоформы грелина из одного предшественника — ацилированный грелин, неацилированный грелин и обестатин, и две молекулярные формы грелинового рецептора — GHSR1a и GHSR1b. Биологической активностью обладает только рецептор GHSR1a [10]. Грелиновые рецепторы находятся в желудке, надпочечниках, сердечной мышце, щитовидной железе и головном мозге — гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе, миндалевидном комплексе, стволе и коре мозга [11]. Грелин участвует в регуляции пищевого поведения [12], зависимости от психостимуляторов [13, 14] и алкоголя [14, 15], в реакциях на стрессорные воздействия [14, 16].

В настоящее время актуальными являются исследования нехимических форм зависимостей, таких как пищевая. В международных классификациях (ICD-11 и DSM-5) пищевая зависимость определяется как самостоятельное заболевание и обладает основными свойствами, характерными для алкогольной или наркотической зависимости [17]. В наших исследованиях показано, что антагонист грелиновых рецепторов [D-LYS3]-GHRP-6 снижает проявления импульсивности в поведении (поведения риска) у крыс, влияя на обмен дофамина и серотонина [18]. Показано вовлечение в механизмы пищевой зависимости нейроэндокринных процессов и ряда нейромедиаторных систем, в частности, опиоидов, серотонина, дофамина и гормонов [19]. Расстройство компульсивного (приступообразного) переедания, формы пищевой зависимости, включает в себя прерывистое, чрезмерное потребление вкусной пищи в короткие периоды времени, и это поведение, в отличие от булимии или нервной анорексии, не сопровождается компенсаторным поведением [20].

Факторы, которые могут влиять на эпизоды компульсивного переедания, включают различные стрессоры (частичная депривация от пищи и периодическое воздействие богатой энергией вкусной пищи) [19]. Ранее нами показано, что более высокое прерывистое потребление пищи, богатой жирами и сахаром, предсказывает у крыс переедание независимо от увеличения массы тела или ожирения как проявление компульсивного (приступообразного) переедания [21].

Цель исследования — изучение последствий стресса MS в раннем онтогенезе на проявление пищевой зависимости и содержание грелина в гипоталамусе половозрелых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах линии Вистар массой 250–300 г (62 самцах и 10 самках). Животные были выращены в питомнике «Рапполово» (Тосненский район Ленинградской области). В виварии ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины» животных содержали в стандартных клетках (40 × 50 × 20 см) при свободном доступе к воде и гранулированному корму. Использовали инвертированный свет с 8:00 до 20:00 и при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Опыты проведены в соответствии с этическими принципами, обозначенными в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г., одобренной комиссией по биоэтике ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/23 от 15.06.2023).

Подопытные животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в виварии ФБГНУ «Институт экспериментальной медицины». Самок крыс линии Вистар 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 пять самок, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков и исследовали их методом световой микроскопии. Если у самок в мазках обнаруживали сперматозоиды в стадии проэструса, то этот день считали началом беременности. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 20 ± 2 дня. Для стрессирования потомства применяли методы MS.

Модель отлучения от матери

Крыс со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканы на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен. После MS и молочного вскармливания 20 крыс выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали 20 самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г [21].

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи

Экспериментальные группы получали в течение 1 ч доступ к диете с высоким содержанием углеводов (смесь на основе шоколадной пасты) каждый третий день. Контрольные животные потребляли только стандартный гранулированный корм для крыс. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадного пасты, измельченного гранулированного корма для крыс и воды в следующем соотношении: 52 % шоколадной пасты, 33 % пищевых гранул и 15 % воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. Стандартный гранулированный корм для крыс располагался внутри контейнера с металлической сеткой, который подвешивался на передней стенке клетки; его вынимали из клетки, чтобы измерить вес для определения потребления корма. Смесь с пастой подавали в чашке; ручка чашки была вставлена в металлическую стенку клетки. За 15 мин до подачи кормушки с шоколадной пастой ее помещали в 5 см досягаемости от животных и при полном визуальном контакте. В течение 15 мин чашка, содержащая шоколадную пасту, была помещена внутрь контейнера с металлической сеткой, который был подвешен на передней стенке клетки. В этих условиях животное могло видеть чашку с пастой. В течение этого 15-минутного периода крыса совершала повторяющиеся движения передних лап, головы и туловища, направленные на получение пасты, но она не могла до нее добраться. Это создавало легкое стрессовое состояние. Через 15 мин чашку помещали в клетку для свободного доступа к ней крыс [21]. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч, на следующий день. Через 15 дней после начала эксперимента с шоколадной диетой крыс рассаживали в одиночные клетки и продолжали ее подачу еще в течение 30 дней. Фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за 1 ч доступа. Вес животных фиксировали 1 раз в неделю в строго установленный день.

Метод иммуногистохимии

После тестирования в лабиринте животных декапировали, извлекали головной мозг, фиксировали в 10 % растворе формалина. После стандартной парафиновой проводки готовили фронтальные срезы гипоталамуса толщиной 3 мкм, в которых после постановки иммуногистохимической реакции исследовали нейроэндокринные клетки, продуцирующие гормон грелин в составе наиболее широкой каудальной части медиального аркуатного ядра гипоталамуса, содержащей наибольшее число нейронов — на уровне bregma 3,6 мм [22]. Для идентификации

гранул грелина применяли моноклональные мышиные антитела к GrIRG, (Cloud-Clone Corp., KHP), в разведении 1500 мкг/мл. Вторичные биотинилированные антитела использовали из набора Vectastain ABC (США). Антиген демаскировали при нагревании до 90 °C в цитратном буфере (pH 5,5) в течение 20 мин. Связанные антитела проявляли при помощи раствора диаминобензидина. Морфометрию проводили с помощью программы Imagescope (Электронный анализ, Россия). Морфометрические параметры грелин-продуцирующих нейронов устанавливали в области левосторонних и правосторонних латеральных частей медиального отдела аркуатного ядра ($n = 8$) площадью 0,01 мм², где было выявлено их наибольшее количество. Исследовали количество, площадь грелин-продуцирующих нейроэндокринных клеток гипоталамуса у половозрелых самцов крыс (по 4 крысы в группе): интактных крыс и животных после материнской депривации.

Статистические методы анализа

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Распределение исследованных параметров было проверено на нормальность по критерию Колмогорова–Смирнова. Для анализа морфологических и ПЦР-данных применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. При парном сравнении групповых средних в post-hoc-анализе использовали критерий Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные на рисунках представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении влияния материнской депривации на потребление шоколадной смеси было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней опыта в данной группе увеличивалось ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. При исследовании последствий материнской депривации на потребление стандартного корма было отмечено, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования в данной группе не отличалось от группы контроля (рис. 1).

Нейроэндокринные клетки, содержащие гранулы грелина обнаруживались в латеральной части медиального аркуатного ядра гипоталамуса. Часть тел нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и клетки нейроглии были грелин-негативными (рис. 2). Иммунопозитивные гранулы пептида также были видны по отдельности и небольшими группами в составе отростков, по-видимому, в аксонах, эндокринных клеток. У крыс после материнской депривации количество и площадь тел гипоталамических грелин-продуцирующих клеток снижались (рис. 3).

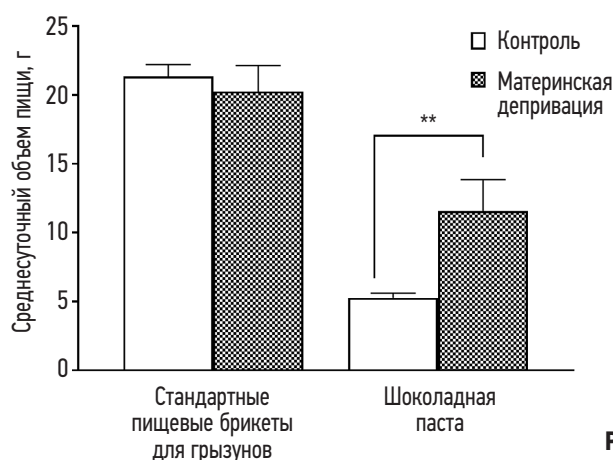


Рис. 1. Влияние материнской депривации на среднее суточное потребление стандартного корма и шоколадной пасты при выдаче шоколада в прерывистом режиме. ** $p < 0,001$ относительно контрольной группы животных

Fig. 1. The effect of maternal deprivation on the average daily consumption of standard food and chocolate paste under intermittent chocolate provision. ** $p < 0.001$ compared to the control group of animals

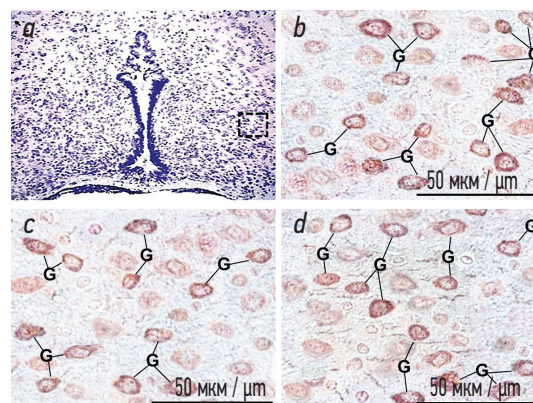


Рис. 2. Грелин-продуцирующие нейроэндокринные клетки в латеральной части медиального отдела аркуатного ядра гипоталамуса при различных видах стрессорного воздействия: *a* — выделена исследуемая область аркуатного ядра площадью $0,01 \text{ мм}^2$ при окрашивании по Ниссля; *b* — иммуногистохимическое выявление гранул грелина в контроле; *c, d* — при материнской депривации. G — грелин-продуцирующие нейроны

Fig. 2. Ghrelin-producing neuroendocrine cells in the lateral portion of the medial arcuate nucleus of the hypothalamus under various types of stress: *a*, the examined area of the arcuate nucleus with a surface area of 0.01 mm^2 , Nissl staining; *b*, immunohistochemical detection of ghrelin granules in the control group; *c, d*, under maternal deprivation. G, ghrelin-producing neurons

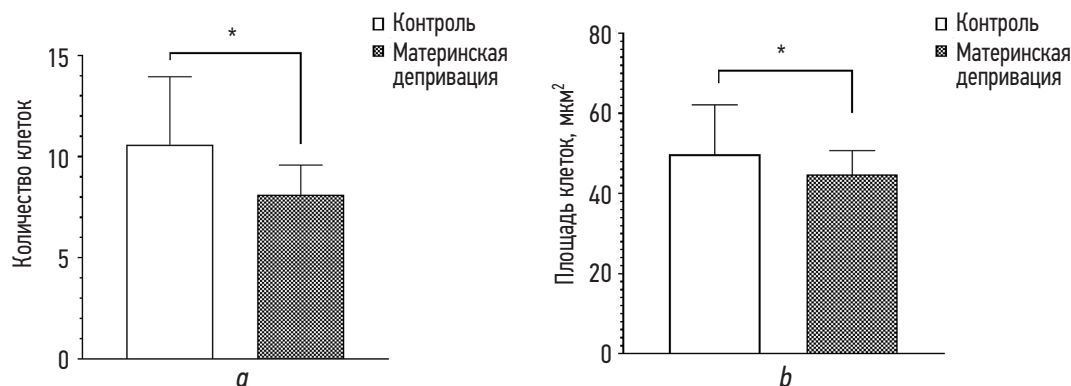


Рис. 3. Количество (*a*) и площадь (*b*) грелин-продуцирующих нейроэндокринных клеток (на площади $0,01 \text{ мм}^2$) в латеральной части медиального отдела аркуатного ядра гипоталамуса у крыс после материнской депривации, * $p < 0,01$ относительно контрольной группы животных

Fig. 3. The number (*a*) and area (*b*) of ghrelin-producing neuroendocrine cells (per 0.01 mm^2) of the lateral portion of the medial arcuate nucleus of the hypothalamus in rats after maternal deprivation; * $p < 0.01$ compared to the control group of animals

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «пищевая зависимость» используют для описания компульсивного пищевого поведения, связанного с потерей контроля над едой [1, 2]. Пищевое поведение может регулироваться как гомеостатическими (связанными с потребностью/запасами энергии), так и гедоническими путями (дофаминергическая система вознаграждения мозга), которые контролируют потребление энергии и массу тела [10].

В настоящей работе производили выработку компульсивного (приступообразного) переедания с помощью метода переедания высококалорийной пищи. Эпизоды

переедания вызывали после использования прерывистого воздействия источника углеводов и жиров в модели компульсивного переедания с ограниченным доступом. Показано, что хронический стресс материнской депривации вызывает повышение признаков компульсивного переедания высококалорийной пищи [21].

Хронический стресс материнской депривации у животных является моделью материнского пренебрежения у человека. Анализ данных экспериментальной модели отнятия от матери в раннем онтогенезе доказывает существенное влияние стресса на формирование компульсивного переедания [21]. Ранние психические стрессы

оказывают долгосрочные влияния на развитие и социализацию у детей и подростков, на риск развития расстройств пищевого поведения и приступообразного переедания. В подростковый период происходят гормональные перестройки, дисбаланс процессов возбуждения и торможения, когда важная роль нейрохимических внутримозговых процессов в формировании компульсивного переедания становится критической [2].

Возможности для прямого исследования нейрохимических механизмов компульсивного переедания дает экспериментальное моделирование ряда его клинических проявлений. В эксперименте показано вовлечение нейроэндокринных процессов и ряда нейромедиаторных систем, в частности на его формирование. Показано, что опиоидная, дофаминовая и серотониновая системы участвуют в формировании положительных эмоций при компульсивном переедании [23]. Наряду с указанными основными медиаторами в механизмах компульсивного переедания, как было показано в настоящей работе, вовлекается и система грелина. Грелин действует в первую очередь в гипоталамусе и стимулирует поведение приема пищи, направленное на регуляцию энергетического гомеостаза [24]. Ранее в наших исследованиях показаны активация пищевого поведения и увеличение веса у крыс, выращенных в условиях хронического стресса выращивания в изоляции [25]. Значение передачи сигналов грелина в областях мозга за пределами гипоталамуса заключается в его действии на обучение и память, вознаграждение и мотивацию, тревогу и депрессию. Возможными мишенями действия грелина при стрессе, по-видимому, являются кортиколиберин-продуцирующие (CRH) нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Показано, что введение грелина активирует эти нейроны [24]. Мишенью действия грелина при стрессе, по-видимому, служит также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, безымянную субстанцию и оболочку прилежащего ядра, являясь экстрагипоталамической системой CRH [26]. Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркотиков. Блокада CRH в центральном ядре миндалины, ядре ложа конечной полоски и прилежащем ядре устраняет или значительно снижает активирующие эффекты аддиктивных средств [27].

Возможными мишенями действия грелина в ответ на хронический стресс, по-видимому, являются нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса [24], в которых отмечается высокая концентрация кортиколиберина [28]. Рецепторы грелина были найдены в паравентрикулярном ядре. Введение грелина повышало концентрацию c-FOS-протеина в содержащих кортиколиберин нейронах паравентрикулярного ядра и вызывало активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (HPA) [28].

Грелин также находится в других структурах головного мозга: ядре ложа конечной полоски, центральном ядре миндалевидного комплекса, префронтальной коре, голубоватом месте, продолговатом мозге [26]. Мишенью действия грелина при стрессе, по-видимому, также служит система расширенной миндалины, которая включает в себя центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски, безымянную субстанцию, префронтальную кору и является экстрагипоталамической системой кортиколиберина [29]. Структуры расширенной миндалины получают входы от дофаминергических нейронов вентральной покрышки среднего мозга и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркотиков [29]. Блокада нейромедиаторной передачи кортиколиберина в центральном ядре миндалины, ядре ложа конечной полоски и прилежащем ядре устраняет или значительно снижает активирующие эффекты аддиктивных средств [30]. Структуры расширенной миндалины, по-видимому, важны для реализации механизмов подкрепления [27]. Показано, что центральное ядро миндалины и ядро ложа конечной полоски оказывают регулирующее влияние на гипоталамус. Психогенный стресс вызывает активацию путей в префронтальной коре, ядре ложа конечной полоски, миндалине, и затем в нейронах, содержащих кортиколиберин и паравентрикулярное ядро гипоталамуса паравентрикулярного ядра [27]. Введение грелина вызывает спайковую активность в нейронах, содержащих кортиколиберин, увеличивает количество РНК GHSR1 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и уровень кортикостерона в сыворотке крови у грызунов. Грелин может действовать на нейроны, содержащие кортиколиберин, и через другие нейрохимические системы: орексина, нейропептида Y, моноаминергические нейроны, обладающие рецепторами грелина [31].

Для описания влияния раннего опыта на активность HPA системы традиционно применяется метод отлучения от матери [21]. Периодическое разлучение с матерью — мощный социальный хронический стрессор, который может активировать реакцию HPA у крысят во время периода гипореактивности в течение первых 2 нед. после рождения [21]. Разлучение с матерью может изменить нейроэндокринные и нейромедиаторные ответные реакции на стрессоры и при повторном воздействии привести к долгосрочному повышению реактивности оси HPA, тревоге, депрессии и злоупотреблению наркотиками во взрослом возрасте [21]. Показано, что содержание грелина в крови повышается при стрессе разлучения с матерью [32] и выращивании в изоляции после периода молочного вскармливания, который так же традиционно используется для изучения влияния раннего опыта и фактора стресса социальной депривации на HPA-систему [33–35].

Грелин, как было отмечено, синтезируется эндокринными клетками слизистой оболочки желудка (в основном) и в латеральной части аркуатного ядра гипоталамуса [36].

В настоящей работе мы подтвердили наличие клеток, содержащих грелин, в латеральной части аркуатного ядра гипоталамуса (рис. 2). У крыс после хронических стрессов материнской депривации или выращивания в условиях социальной изоляции количество и площадь жизнеспособных гипоталамических грелин-продуцирующих не-эндокринных клеток снижались. Ранее мы исследовали действие острого психоэмоционального стресса на систему грелина. Предъявление крысам хищника (питона) приводило к значительному снижению уровня дезацил-грелина в 8–12 раз в миндалине и гипоталамусе по сравнению с интактными крысами [36]. Снижение содержания дезацил-грелина после острого витального стресса может говорить о том, что грелиновая система включена в единую систему стресса на клеточном уровне [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе показано, что хронические стрессы отнятия от матери в раннем онтогенезе вызывают элементы пищевой зависимости у животных. Количество и размер тел грелин-продуцирующих нейронов в латеральной части медиального отдела аркуатного ядра гипоталамуса снижались у крыс после материнской депривации.

Можно заключить, что ранний психогенный стресс материнской депривации вызывает дисбаланс системы регуляции грелина с элементами пищевой зависимости у крыс.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: А.А. Лебедев — идея работы, планирование эксперимента, обсуждение, написание и редактирование статьи; А.В. Дробленков — проведение морфологического исследования, описание полученных результатов; С.С. Пурвеев,

Г.П. Косякова, В.А. Лебедев, М.А. Нетеса — сбор данных в эксперименте, обработка данных; Безверхий А.А. — помощь в морфологических исследованиях; П.Д. Шабанов — оформление, дизайн статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (2022–2025 гг.). «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС» (шифр FGWG-2022-0004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/23 от 15.06.2023).

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Personal contribution of each author: A.A. Lebedev — idea of the work, planning of the experiment, discussion, writing and editing of the article; A.V. Droblenkov — conducting the morphological study, description of the obtained results; S.S. Purveev, G.P. Kosyakova, V.A. Lebedev, M.A. Netesa — data collection in the experiment, data processing; A.A. Bezverkhiiy — assistance in implementing morphological studies; P.D. Shabanov — design and execution of the article.

Funding sources. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (2022–2025) "Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors" (code FGWG-2022-0004).

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (protocol No. 2/23 от 2023 June 15).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects // *Front Neuroendocrinol.* 2006. Vol. 27, N 2. P. 180–192. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001
2. Catani C., Jacob N., Schauer E., et al. Family violence, war, and natural disasters: a study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka // *BMC Psychiatry.* 2008. Vol. 8. ID 33. doi: 10.1186/1471-244X-8-33
3. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J., et al. Direct and indirect links between childhood maltreatment, posttraumatic stress disorder, and women's health // *Behav Med.* 2008. Vol. 33, N 4. P. 125–135. doi: 10.3200/BMED.33.4.125-136
4. Tata D. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function // *Hellenic J Psychol.* 2012. Vol. 9. P. 84–10.
5. Naqavi M.R., Mohammadi M., Salari V., et al. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age // *Addict Health.* 2001. Vol. 3, N. 3–4. P. 92–98.
6. Nishi M., Horii-Hayashi N., Sasagawa T., Matsunaga W. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents // *Gen Comp Endocrinol.* 2013. Vol. 181. P. 306–309. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.09.024
7. Moffett M.C., Vicentic A., Kozel M., et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats //

- Biochem Pharmacol. 2007. Vol. 73, N 3. P. 321–330. doi: 10.1016/j.bcp.2006.08.003
8. Krupina N.A., Shirenova S.D., Khlebnikova N.N. Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex // *Brain Sci.* 2020. Vol. 10, N 11. ID 799. doi: 10.3390/brainsci10110799
9. Kojima M., Hosoda H., Date Y., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature.* 1999. Vol. 402, N 6762. P. 656–660. doi: 10.1038/45230
10. Chen C.-Y., Asakawa A., Fujimiya M., et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // *Pharmacol Rev.* 2009. Vol. 61, N 4. P. 430–481. doi: 10.1124/pr.109.001958
11. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, N 6. P. 2988–2991. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
12. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // *Biol Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 9. P. 880–886. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030
13. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A., et al. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats // *Science (New York).* 1979. Vol. 205, N 4403. P. 319–321. doi: 10.1126/science.36665
14. Kharbanda K.K., Farokhnia M., Deschaine S.L., et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. A narrative review // *Alcohol Clin Exp Res.* 2022. Vol. 46, N 12. P. 2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967
15. Jerlhag E., Egicioglu E., Dickson S.L., Engel J.A. Glutamate-gated regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system // *Addict Biol.* 2011. Vol. 16, N 1. P. 82–91. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x
16. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // *Eur J Neurosci.* 2010. Vol. 32, N 4. P. 632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310
17. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // *Вопросы наркологии.* 2020. № 4. С. 24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24
18. Lebedev A.A., Karpova I.V., Bychkov E.R., et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism // *Neurosci Behav Physiol.* 2022. Vol. 52, N 3. P. 415–421. doi: 10.1007/s11055-022-01255-x
19. Boggiano M.M., Artiga A.I., Pritchett C.E., et al. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: an animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating // *Int J Obes.* 2007. Vol. 31, N 9. P. 1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
21. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., и др. Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023. Т. 21, № 3. С. 255–262. EDN: SLBOTQ doi: 10.17816/RCF562841
22. Лисовский А.Д., Попковский Н.А., Бобков П.С., Дробленков А.В. Морфология кисспептин-продуцирующих ядер гипоталамуса у крыс // *Медицинский академический журнал.* 2022. Т. 22, № 4. С. 69–76. EDN: OQPBSD doi: 10.17816/MAJ109714
23. Nathan P.J., Bullmore E.T. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 12, N 7. P. 995–1008. doi: 10.1017/S146114570900039X
24. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents // *PloS One.* 2012. Vol. 7, N 2. ID e31462. doi: 10.1371/journal.pone.0031462
25. Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., и др. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переедание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2021. Т. 19, № 2. С. 189–202. EDN: OWSTEO doi: 10.17816/RCF192189-202
26. Alvarez-Crespo M., Skibicka K.P., Farkas I., et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: Neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence // *PloS One.* 2012. Vol. 7, N 10. ID e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321
27. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology.* 2019. Vol. 5, N 3. P. 11–19. doi: 10.3897/npharmacology.5.38389
28. Sawchenko P.E., Swanson L.W. Localization, colocalization, and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain // *Fed Proc.* 1985. Vol. 44, N 1. P. 221–227.
29. Pina M.M., Cunningham C.L. Ethanol-seeking behavior is expressed directly through an extended amygdala to midbrain neural circuit // *Neurobiol Learn Mem.* 2017. Vol. 137. P. 83–91. doi: 10.1016/j.nlm.2016.11.013
30. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергические эффекты унилатеральной блокады орексиновых рецепторов (OX1R) в структурах расширенной миндалины на фоне системного действия психостимулятора // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023. Т. 14, № 1. С. 49–62. EDN: VIUURH doi: 10.17816/phbn321621
31. Willesen M.G., Kristensen P., Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat // *Neuroendocrinology.* 1999. Vol. 70, N 5. P. 306–316. doi: 10.1159/000054491
32. Schmidt M.V., Levine S., Alam S., et al. Metabolic signals modulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation during maternal separation of the neonatal mouse // *J Neuroendocrinol.* 2006. Vol. 18, N 11. P. 865–874. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01482.x
33. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 208 с.
34. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017. Т. 15, № 4. С. 38–45 EDN: QHMQH doi: 10.17816/RCF15438-45
35. Лебедев А.А., Лукашкова В.В., Пшеничная А.Г., и др. Новый антагонист рецепторов грелина агрелакс участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и уровня тревожности у крыс // *Психофармакология и биоло-*

гическая наркология. 2023. Т. 14, № 1. С. 69–79. EDN: LPJPUM
doi: 10.17816/phbn321624

36. Раптанова В.А., Дробленков А.В., Лебедев А.А., и др. Реактивные изменения слизистой оболочки желудка и снижение содержания дезацилгрелина в мозге крыс, обусловленные психоэмоциональным стрессом // Обзоры по клинической фармакологии и лекар-

ственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 203–210. EDN: QJFGXA
doi: 10.17816/RCF192203-210

37. Блаженко А.А., Хохлов П.П., Лебедев А.А., и др. Содержание грелина в разных отделах головного мозга у *Danio rerio* после стрессорного воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 3. С. 37–42. EDN: BFOJYK
doi: 10.17816/phbn267375

REFERENCES

1. Fenoglio KA, Brunson KL, Baram TZ. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(2):180–192. doi: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001
2. Catani C, Jacob N, Schauer E, et al. Family violence, war, and natural disasters: a study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry.* 2008;8:33. doi: 10.1186/1471-244X-8-33
3. Lang AJ, Aarons GA, Gearity J, et al. Direct and indirect links between childhood maltreatment, posttraumatic stress disorder, and women's health. *Behav Med.* 2008;33(4):125–135. doi: 10.3200/BMED.33.4.125-136
4. Tata D. Maternal separation as a model of early stress: Effects on aspects of emotional behavior and neuroendocrine function. *Hellenic J Psychol.* 2012;9:84–10.
5. Naqavi MR, Mohammadi M, Salari V, et al. The relationship between childhood maltreatment and opiate dependency in adolescence and middle age. *Addict Health.* 2001;3(3–4):92–98.
6. Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Matsunaga W. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents. *Gen Comp Endocrinol.* 2013;181:306–309. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.09.024
7. Moffett MC, Vicentic A, Kozel M, et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(3):321–330. doi: 10.1016/j.bcp.2006.08.003
8. Krupina NA, Shirenova SD, Khlebnikova NN. Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex. *Brain Sci.* 2020;10(11):799. doi: 10.3390/brainsci10110799
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–660. doi: 10.1038/45230
10. Chen C-Y, Asakawa A, Fujimiya M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev.* 2009;61(4):430–481. doi: 10.1124/pr.109.001958
11. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2988–2991. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
12. Perello M, Sakata I, Birnbaum S. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry.* 2010;67(9):880–886. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.10.030
13. Carroll ME, France CP, Meisch RA, et al. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science (New York).* 1979;205(4403):319–321. doi: 10.1126/science.36665
14. Kharbanda KK, Farokhnia M, Deschaine SL, et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. A narrative review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022;46(12):2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967
15. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Engel JA. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict Biol.* 2011;16(1):82–91. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00231.x
16. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2010;32(4):632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310
17. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of addiction problems.* 2020;(4):24–44. EDN: JBUQJN
doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24
18. Lebedev AA, Karpova IV, Bychkov ER, et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism. *Neurosci Behav Physiol.* 2022;52(3):415–421. doi: 10.1007/s11055-022-01255-x
19. Boggiano MM, Artiga AI, Pritchett CE, et al. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: an animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. *Int J Obes.* 2007;31(9):1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th edit. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
21. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelox. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(3):255–262. EDN: SLBOTQ
doi: 10.17816/RCF562841
22. Lisovsky AD, Popkovsky NA, Bobkov PS, Drobленков AV. Morphology of kisspeptin-producing nuclei in the rat hypothalamus. *Medical Academic Journal.* 2022;22(4):69–76. EDN: OQPBSD
doi: 10.17816/MAJ109714
23. Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(7):995–1008. doi: 10.1017/S146114570900039X
24. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS One.* 2012;7(2):e31462. doi: 10.1371/journal.pone.0031462
25. Lebedev AA, Moskalev AR, Abrosimov ME, et al. Effect of neuropeptide Y antagonist BMS193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(2):189–202. EDN: OWSTEO
doi: 10.17816/RCF192189-202

26. Alvarez-Crespo M, Skibicka KP, Farkas I, et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: Neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence. *PLoS One*. 2012;7(10):e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321
27. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(3):11–19. doi: 10.3897/npharmacology.5.38389
28. Sawchenko PE, Swanson LW. Localization, colocalization, and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain. *Fed Proc*. 1985;44(1):221–227.
29. Pina MM, Cunningham CL. Ethanol-seeking behavior is expressed directly through an extended amygdala to midbrain neural circuit. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;137:83–91. doi: 10.1016/j.nlm.2016.11.013
30. Karpova IV, Bychkov ER, Lebedev AA, Shabanov PD. Monoaminergic effects of the unilateral blockade of orexin receptors (OX1R) in the enlarged amygdala under psychostimulant action. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):49–62. EDN: VIUURH doi: 10.17816/phbn321621
31. Willesen MG, Kristensen P, Rømer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1999;70(5):306–316. doi: 10.1159/000054491
32. Schmidt MV, Levine S, Alam S, et al. Metabolic signals modulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation during maternal separation of the neonatal mouse. *J Neuroendocrinol*. 2006;18(11):865–874. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01482.x
33. Shabanov PD, Lebedev AA, Mescherov ShK. *Dopamine and reinforcing systems of the brain*. Saint Petersburg: Lan; 2002. 208 p. (In Russ.)
34. Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, et al. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):38–45 EDN: QHQMQR doi: 10.17816/RCF15438-45
35. Lebedev AA, Lukashkova VV, Pshenichnaya AG, et al. A new ghrelin receptor antagonist agrelox participates in the control of emotional-explorative behavior and anxiety in rats. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(1):69–79. EDN: LPJPUM doi: 10.17816/phbn321624
36. Raptanova VA, Droblenkov AV, Lebedev AA, et al. Reactive changes of gastric mucosa and reduction of desacyl ghrelin in rat brain due to psychoemotional stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):203–210. EDN: QJFGXA doi: 10.17816/RCF192203-210
37. Blazhenko AA, Khokhlov PP, Lebedev AA, et al. Ghrelin levels in different brain regions in *Danio rerio* exposed to stress. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):37–42. EDN: BFOJYK doi: 10.17816/phbn267375

ОБ АВТОРАХ

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

Андрей Всеволодович Дробленков, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-5155-1484; eLibrary SPIN: 8929-8601; e-mail: droblenkov_a@mail.ru

Сарнг Саналович Пюрвеев; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Галина Павловна Косякова, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0001-7211-7839; eLibrary SPIN: 9987-7041; e-mail: galkos1@mail.ru

Александр Алексеевич Безверхий; bezveraa@mail.ru

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Мария Алексеевна Нетеса; e-mail: saintula@gmail.com

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

AUTHORS' INFO

***Andrei A. Lebedev**, Dr. Sci. (Biology), Professor; address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Andrey V. Droblenkov, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-5155-1484; eLibrary SPIN: 8929-8601; e-mail: droblenkov_a@mail.ru

Sarng S. Pyurveev; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Galina P. Kosyakova, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-7211-7839; eLibrary SPIN: 9987-7041; e-mail: galkos1@mail.ru

Aleksandr A. Bezverkhii; bezveraa@mail.ru

Viktor A. Lebedev, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Maria A. Netesa; e-mail: saintula@gmail.com

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author