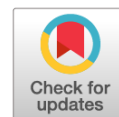


DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF677720>

EDN: GYZAXN



Нарушения пищевого поведения и активация провоспалительных маркеров в гипоталамусе крыс, вызванные витальным стрессом предъявления хищника

С.С. Пюрвеев^{1,2}, А.А. Лебедев¹, Н.Д. Надбитова¹, В.В. Гусельникова¹, Е.Р. Бычков¹,
Г.В. Безнин¹, С.Г. Цикунов¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Стресс — важнейший фактор риска развития психоневрологических расстройств, в частности и расстройств пищевого поведения. Одним из ключевых медиаторов стрессового ответа является грелин — гормон, участвующий в регуляции пищевого поведения и нейровоспалительных процессов. Исследование его роли в формировании стресс-ассоциированных нарушений и активации микроглии открывает новые перспективы для понимания патогенеза психических расстройств и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Цель исследования. Изучение влияния острого психотравмирующего стресса предъявления хищника на уровень дезацил-грелина в гипоталамусе, активность микроглии и пищевое поведение крыс.

Методы. Эксперимент проводили на модели стресса предъявления хищника. Животных подвергали психотравмирующему воздействию, после чего оценивали их пищевое поведение на модели компульсивного переедания. Содержание дезацил-грелина в гипоталамусе определяли методом высокочувствительного иммуноферментного анализа. Активацию микроглии оценивали с использованием иммуногистохимической реакции на кальций-связывающий белок Iba-1, а уровень экспрессии гена *Tlr4* в гипоталамусе — методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты. Показано, что стресс предъявления хищника приводит к достоверному снижению потребления как стандартного корма, так и высококалорийной пищи у крыс. Кроме того, выявлено существенное уменьшение концентрации дезацил-грелина в гипоталамусе стрессированных животных (в 6 раз по сравнению с контрольной группой) и двукратное повышение экспрессии гена *Tlr4*. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал очаговую активацию микроглии в гипоталамусе у крыс, переживших стресс предъявления хищника.

Заключение. Острый стресс предъявления хищника сопровождается значительным снижением уровня дезацил-грелина в гипоталамусе, повышенной экспрессией гена *Tlr4* и активацией микроглии, что указывает на вовлеченность воспалительных механизмов в стрессорный ответ. Установлено, что стресс приводит к изменениям в пищевом поведении, снижая потребление как стандартного корма, так и высококалорийной пищи, что может указывать на нарушение механизмов адаптации. Снижение уровня грелина под воздействием стресса может запускать каскад иммунных реакций, включая активацию микроглии, что в свою очередь способствует развитию локального нейровоспаления и повреждению структур головного мозга. Это может лежать в основе формирования стресс-ассоциированных психоневрологических расстройств.

Ключевые слова: стресс; дезацил-грелин; микроглия; *Tlr4*; нейровоспаление; гипоталамус; посттравматическое стрессовое расстройство.

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Надбитова Н.Д., Гусельникова В.В., Бычков Е.Р., Безнин Г.В., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Нарушения пищевого поведения и активация провоспалительных маркеров в гипоталамусе крыс, вызванные витальным стрессом предъявления хищника // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23, № 3. С. 323–332. DOI: 10.17816/RCF677720 EDN: GYZAXN

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF677720>

EDN: GYZAXN

Eating Behavior Disorders and Activation of Pro-inflammatory Markers in the Hypothalamus of Rats Induced by Predator Exposure Stress

Sarny S. Pyurveev^{1,2}, Andrei A. Lebedev¹, Natalia D. Nadbitova¹, Valeriia V. Guselnikova¹, Eugenii R. Bychkov¹, Gleb V. Beznin¹, Sergey G. Tsikunov¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Stress is a major risk factor for the development of neuropsychiatric disorders, including eating behavior disorders. One of the key mediators of the stress response is ghrelin, a hormone involved in the regulation of eating behavior and neuroinflammatory processes. Investigation of its role in stress-associated disorders and microglial activation offers new perspectives for understanding the pathogenesis of mental disorders and for developing effective therapeutic strategies.

AIM: The work aimed to examine the effects of acute traumatic predator exposure stress on hypothalamic desacyl ghrelin levels, microglial activity, and eating behavior in rats.

METHODS: The experiment was conducted using a predator exposure stress model. Animals were subjected to a traumatic stimulus, after which their eating behavior was assessed in a compulsive overeating model. Hypothalamic desacyl ghrelin levels were measured using a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. Microglial activation was assessed via immunohistochemical detection of the calcium-binding protein ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1). Hypothalamic *Tlr4* gene expression was evaluated using reverse transcription–polymerase chain reaction.

RESULTS: Predator exposure stress significantly reduced the intake of both standard chow and high-calorie food in rats. In addition, a marked decrease in hypothalamic desacyl ghrelin concentration was observed (sixfold lower compared with the control group), along with a twofold increase in *Tlr4* gene expression. Immunohistochemical analysis revealed focal microglial activation in the hypothalamus of stressed animals.

CONCLUSION: Acute predator exposure stress was associated with a substantial reduction in hypothalamic desacyl ghrelin levels, elevated *Tlr4* gene expression, and microglial activation, indicating the involvement of inflammatory mechanisms in the stress response. Stress was shown to alter eating behavior by decreasing consumption of both standard chow and high-calorie food, which may reflect impaired adaptive mechanisms. Stress-induced ghrelin reduction may initiate a cascade of immune reactions, including microglial activation, which in turn can contribute to local neuroinflammation and damage to brain structures. These processes may underlie the development of stress-associated neuropsychiatric disorders.

Keywords: stress; desacyl ghrelin; microglia; *Tlr4*; neuroinflammation; hypothalamus; post-traumatic stress disorder.

To cite this article

Pyurveev SS, Lebedev AA, Nadbitova ND, Guselnikova VV, Bychkov ER, Beznin GV, Tsikunov SG, Shabanov PD. Eating Behavior Disorders and Activation of Pro-inflammatory Markers in the Hypothalamus of Rats Induced by Predator Exposure Stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2025;23(3):323–332. DOI: 10.17816/RCF677720 EDN: GYZAXN

ОБОСНОВАНИЕ

Стресс — один из основных факторов риска развития множества нейropsychиатрических заболеваний, включая депрессию, нарушения настроения и тревожные расстройства. Он характеризуется физиологической реакцией на изменения окружающей среды и может носить как положительный (проадаптивный), так и отрицательный (дезадаптивный) характер в зависимости от обстоятельств [1]. Ключевым элементом стрессового ответа является активация автономной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [2]. Реакция «бей или беги» (fight or flight) представляет собой характерный поведенческий и физиологический ответ на угрозу, возникающий в опасных условиях [3]. В процессе стресса активируется симпатическая нервная система, что приводит к высвобождению норадреналина из многочисленных синапсов и выбросу адреналина из мозгового вещества надпочечников [4]. При восприятии ситуации как стрессовой в головном мозге активируются различные нейронные цепи, отвечающие за соответствующую реакцию организма. В частности, четыре ключевых нейропептида — кортикотропин-рилизинг-фактор (CRF), вазопрессин (AVP), тиреолиберин и соматолиберин — играют решающую роль как в поведенческих, так и в метаболических компонентах стрессовой реакции [5]. Эти пептиды синтезируются в гипоталамусе и активируют нейроэндокринные системы [5]. Нормальное функционирование стрессового ответа необходимо для выживания организма. Однако избыточная или патологическая активация адренокортикальной или автономной активности может нанести вред здоровью [6, 7]. В ответ на стрессовые воздействия организм высвобождает химические медиаторы, такие как катехоламины, что приводит к ряду физиологических изменений, включая повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхания, увеличение температуры тела и активацию метаболизма, способствуя адаптации к стрессору и поддержанию гомеостаза [2, 8].

В целом, процессы, характеризующие эффективный стрессовый ответ (быстро активирующийся при необходимости и своевременно затухающий при устранении стрессора), определяются как аллостаз [9, 10]. Если же стрессовый ответ нарушается, становится чрезмерным или продолжительным, развивается состояние, известное как аллостатическая нагрузка [1, 11].

Одним из ключевых гормонов, участвующих в этих процессах, является грелин — пептидный гормон, известный прежде всего своей ролью в регуляции аппетита и энергетического гомеостаза. Грелин участвует в регуляции пищевого поведения, зависимости от психостимуляторов и алкоголя, в реакциях на стрессорные воздействия [12, 13]. Грелин — это 28-аминокислотный пептид, синтезируемый преимущественно в клетках слизистой оболочки желудка, а также в меньших количествах в других тканях, включая гипоталамус, гипофиз,

кишечник и поджелудочную железу [14]. Его основной формой является ацилированный грелин, обладающий биологической активностью и способный пересекать гематоэнцефалический барьер. Грелин действует через грелиновый рецептор (GHS-R1a), который экспрессируется в различных структурах мозга, например, в гипоталамусе. Основная известная функция грелина — стимуляция аппетита и увеличение потребления пищи [15, 16]. Он действует на орексигенные нейроны аркуатного ядра гипоталамуса, способствуя высвобождению нейропептида Y (NPY) и агути-подобного пептида (AgRP), которые усиливают чувство голода [16]. Кроме того, грелин участвует в регуляции энергетического гомеостаза, влияя на процессы липогенеза и липолиза, а также модулирует секрецию гормона роста, участвует в регуляции сна, настроения и когнитивных функций [13].

Показано, что грелин участвует также в регуляции активности микроглии — резидентных иммунных клеток центральной нервной системы (ЦНС), которые выполняют функции иммунного надзора, фагоцитоза и поддержания гомеостаза нервной системы [17]. В нормальных условиях микроглия находится в состоянии покоя, характеризующемся разветвленной морфологией и низкой экспрессией провоспалительных цитокинов [18]. Однако при воздействии различных стрессоров, инфекций или травм микроглия активируется, изменяя свою морфологию на амебоидную и повышая продукцию провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин 1-бета (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [18]. Активация микроглии является важным защитным механизмом, направленным на устранение повреждений и поддержание целостности нервной ткани. Однако чрезмерная или хроническая активация микроглии может приводить к развитию нейровоспаления — воспалительного процесса в ЦНС, который способствует повреждению нейронов и развитию нейродегенерации [19].

Цель исследования

Изучение влияния острого психотравмирующего стресса предъявления хищника на уровень дезацил-грелина в гипоталамусе, активность микроглии и пищевое поведение у крыс.

МЕТОДЫ

Выбор животных

В работе было использовано 20 крыс-самцов линии Вистар и сформированы две экспериментальные группы: интактный контроль ($n=10$) и после стресса предъявления хищника ($n=10$).

Этические правила и нормы

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-EEC) и этическими стандартами Российской

Федерации по содержанию и обращению с лабораторными животными.

Моделирование стресса предъявления хищника

Для моделирования стресса животных помещали в террариум к тигровому питону, где одно из них становилось жертвой пищевых потребностей хищника. Пережившие гибель партнера животные далее находились в террариуме за прозрачной перегородкой в течение 30–40 мин. Во время нанесения психической травмы у крыс фиксировали выраженные реакции страха, проявившиеся в виде таких поведенческих актов, как «фризинг», сбивания в кучи, вертикальные стойки, продолжительный и измененный груминг. Отдельные животные могли осуществлять ажитированное бесконтрольное перемещение по террариуму. Контрольная группа крыс не подвергалась стрессорному воздействию ($n=10$).

Пищевая зависимость

Пищевую зависимость у крыс изучали на модели компульсивного переедания с ограниченным доступом к высококалорийной пище. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадного пасты, измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении вес/вес: 52% шоколадная паста, 33% пищевых гранул и 15% воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. На 15 мин смесь помещали вне зоны досягаемости крыс так, чтобы животные могли воспринимать запах. Затем, смесь помещали в кормушку на 1 ч, после чего измерялась масса съеденного корма [20].

Через 2 ч после последнего введения животных экспериментальных и контрольных групп декапитировали, выделяли гипоталамус и замораживали в жидком азоте для последующего биохимического исследования. Замороженные образцы подвергали гомогенизации при температуре жидкого азота с помощью криогенной мельницы Cryomill (Retsch, Германия). Гомогенизацию проводили в течение 3 мин после охлаждения до нужной температуры. Полученные гомогенаты суспендировали в стандартном забуференном физиологическом растворе (pH 7,4) с добавлением 0,5% твин-20. Аликвоты полученной суспензии замораживали до дальнейшего исследования. Размороженные аликвоты суспензий образцов структур головного мозга исследовали на содержание дезацилированного с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа. Были использованы

системы Unacylated ghrelin (mouse, rat), Express enzyme immunoassay kit (SPI-BIO, Франция) с пределом чувствительности 1 пг/мл. Концентрацию белка в образцах определяли согласно традиционному методу Бредфорда.

ПЦР-анализ

Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Для синтеза комплементарной ДНК применяли метод 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 *GRLN-R* для каждой структуры отдельно методом $2^{-\Delta\Delta C(T)}$. Ген домашнего хозяйства (*Gapdh*) был выбран исходя из того, что ранее проведенные исследования свидетельствуют о незначительном изменении экспрессии данного гена при различных экспериментальных условиях.

Иммуногистохимический анализ

Для проведения иммуногистохимического исследования образцы головного мозга крыс экспериментальной и контрольной групп фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде и заливали в парафин. С парафиновых блоков с использованием ротационного микротомата Rotary 3003 PFM (Германия) делали гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые наклеивали на предметные стекла с адгезивным покрытием Silane IV (Muto Pure Chemicals, Co. Ltd., Япония). Для идентификации микроглии проводили иммуногистохимическую реакцию с использованием кроличьих поликлональных антител против кальций-связывающего белка Iba-1 (HuaBio, KHP) в разведении 1:800. В качестве вторичных реагентов использовали компоненты набора UltraVision Quanto Detection System HRP (ThermoScientific, США). Визуализацию продукта иммуногистохимической реакции проводили с использованием DAB Quanto (ThermoScientific, США). Часть срезов подкрашивали квасцовым гематоксилином. Полученные препараты анализировали на световом микроскопе

Таблица 1. Последовательности праймеров для ПЦР

Ген	Прямой праймер (5'-3')	Обратный праймер (5'-3')
<i>Tlr4</i>	ACTCTGATCATGGCATTGTT	GTCTCAATTCACACCTGGA
<i>Gapdh</i>	GCCAGCCTCGTCTCATA	GTGGGTAGAGTCATACTGGA

Leica DM750 (Германия) с использованием объективов HI PLAN10×/0,22, 40×/0,65 и 100×/1,25 (Leica, Германия), фотографировали с применением цифровой фотокамеры ICC50 (Leica, Германия) и программного обеспечения Leica LAS EZ.

Статистический анализ

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведены исследования посттравматического стрессового расстройства с использованием модели стресса предъявления хищника. Оценку влияния стресса на суточное потребление пищи проводили на 14-е сутки после психотравмирующего события. В ходе работы показано, что потребление среднесуточного объема потребления стандартного гранулированного корма, который подавался в режиме *ad libitum* за 10 дней тестирования в группе стрессированных животных статистически значимо снижался относительно контрольной (интактной) группы ($p < 0,001$). Психотравмирующее событие также уменьшало потребление высококалорийной пищи при ежедневной выдаче шоколада ($p < 0,05$) относительно контрольной (интактной) группы (рис. 1, 2).

Оценивая уровень экспрессии мРНК *Tlr4* в гипоталамусе у стрессированных и нестрессированных крыс, нами показано, что в группе стрессированных животных уровень экспрессии исследуемого гена вырос в 2 раз по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). При анализе срезов головного мозга после постановки иммуногистохимической реакции на кальций-связывающий белок Iba-1 было обнаружено, что в гипоталамусе у экспериментальных животных присутствует очаговая активация микроглии (рис. 3, а, стрелка). Для микроглии в очагах активации характерно увеличение размера тела, значительное утолщение отростков и уменьшение их ветвистости (рис. 3, b, c) по сравнению с контролем (рис. 3, d).

Концентрация дезацил-грелина, нг/мг белка

С помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа было определено содержание дезацил-грелина в гипоталамусе у стрессированных животных и контрольной группы (рис. 4). В ходе работы показано, что стресс предъявления хищника приводил к существенному понижению концентрации дезацил-грелина в гипоталамусе. По сравнению с контрольными данными его концентрация была снижена в 6 раз ($p < 0,0001$).

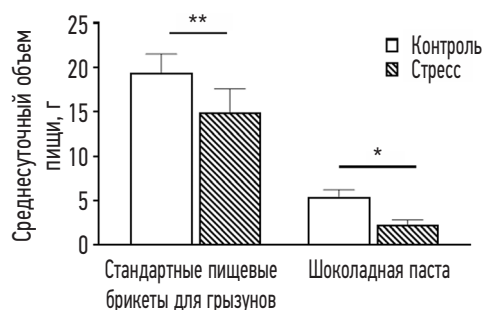


Рис. 1. Влияние стресса предъявления хищника на среднесуточное потребление стандартного корма и шоколадной пасты при ежедневной подаче в течении 10 дней 3 раза в неделю. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ относительно контрольной (интактной) группы животных.

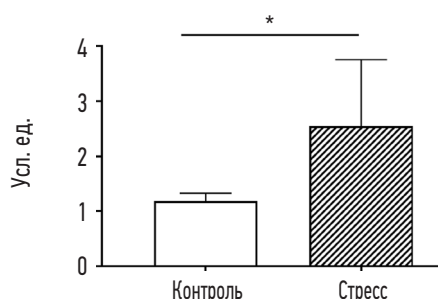


Рис. 2. Влияние стресса предъявления хищника на экспрессию гена *Tlr4* в гипоталамусе крыс, уровень мРНК. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов бета-актина (*Beta-actin*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии гена *Tlr4* в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Beta-actin* и *Gapdh*). * $p < 0,05$ по отношению к группе интактного контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования была использована модель стресса предъявления хищника для изучения влияния острого психотравмирующего воздействия на уровень дезацил-грелина в гипоталамусе, активность микроглии и пищевое поведение крыс. Полученные результаты подтверждают важность грелина в стресс-ассоциированных нейробиологических процессах и демонстрируют его связь с иммунной активностью центральной нервной системы.

Острый стресс приводит к ингибированию потребления пищи [21], и наши данные также показывают, что стресс изменяет пищевое поведение. Мы наблюдали снижение потребления как стандартного корма, так и высококалорийной пищи в группе стрессированных животных. В последние годы исследователи, изучающие стресс и связанные с ним психические расстройства, уделяют большое внимание нейробиологическим механизмам резилентности — способности организма избегать негативных социальных, психологических и биологических последствий чрезмерного стресса, которые могут подорвать

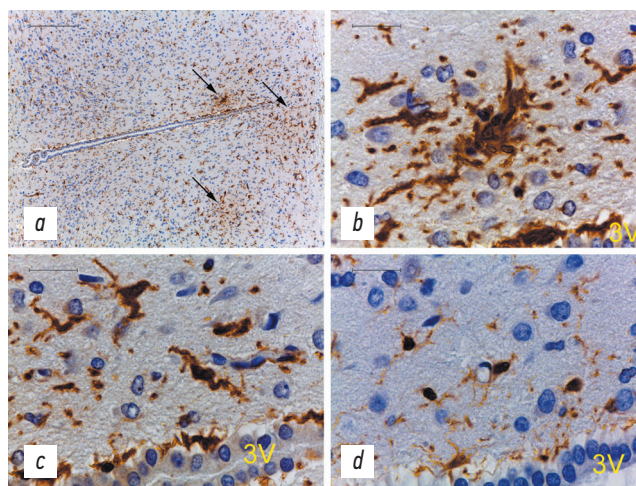


Рис. 3. Микроглия гипоталамуса крысы. Иммуногистохимическая реакция на кальций-связывающий белок Iba-1, подкраска квасцовым гематоксилином: *a–c* — очаговая активация микроглии в гипоталамусе у животных экспериментальной группы; *d* — микроглия без признаков активации в гипоталамусе у животных контрольной группы. Стрелка указывает на очаг активированной микроглии. 3V — стенка третьего желудочка головного мозга. Масштабный отрезок равен 200 мкм (*a*) и 20 мкм (*b–d*).

психическое или физическое благополучие [22, 23]. Резилентность определяется множеством факторов, включая генетические особенности, влияние окружающей среды и негативные жизненные события, способные вызывать эпигенетические изменения и, следовательно, влиять на индивидуальную реакцию на стресс [24, 25]. Это может быть связано с усиленной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и изменениями в нейрхимической регуляции пищевого поведения, в том числе через грелиновую систему [26]. В условиях стресса подобные изменения могут перерасти в долговременные нарушения пищевого поведения, включая снижение интереса к пище или развитие компульсивных расстройств [20]. 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 относительно контрольной группы, а потребление стандартного корма в этой группе относительно контрольной не изменялось. Число и площадь

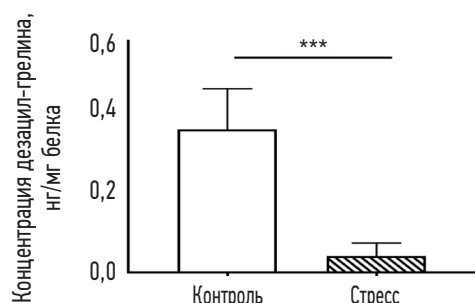


Рис. 4. Влияние стресса предъявления хищника на содержание дезацил-грелина (нг/мг белка) в гипоталамусе крыс. *** $p < 0,0001$ относительно контрольной (интактной) группы животных.

нейроэндокринных клеток, продуцирующих грелин, в латеральной части медиального аркуатного ядра гипоталамуса снижались у крыс после материнской депривации [26].

Мы обнаружили, что стресс предъявления хищника приводит к значительному снижению концентрации дезацил-грелина в гипоталамусе, что согласуется с рядом ранее опубликованных работ, указывающих на регуляторную роль этого гормона в стрессовых реакциях. Однако литература демонстрирует противоречивые данные: одни исследования показывают увеличение уровня грелина при стрессе, другие — его снижение. Так, после стрессорного воздействия у крыс Wistar выявлено снижение уровня дезацил-грелина в миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Также установлено, что переживание стресса гибели партнера выражается эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи [14].

Однако у рыбок *Danio rerio* стрессорное воздействие (контакт с хищником) значительно повышает содержание грелина в переднем и среднем мозге, но снижает в заднем мозге [27]. Различия могут быть обусловлены типом стрессорного воздействия, длительностью наблюдения и индивидуальными особенностями животных. Например, хронический стресс в раннем онтогенезе, такой как материнская депривация или выращивание в социальной изоляции, вызывали повышение уровня мРНК рецептора грелина соответственно в миндалине и гипоталамусе [12]. Психогенные стрессы вызывают дисбаланс системы регуляции грелина, что проявляется повышением уровня мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга, а также элементами игровой зависимости у крыс [12, 15]. Показано, что периферическое или внутрижелудочковое введение грелина увеличивает экспрессию гена кортиколиберина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса.

Таким образом, центрально образованный грелин, вероятно, участвует в модуляции нейронов, производящих кортиколиберин [28]. Вероятно, сильное стрессовое воздействие приводит к подавлению грелиновой системы. В нашем эксперименте снижение уровня дезацил-грелина может отражать истощение резервов гормона в условиях острого стресса или его усиленный захват клетками-мишенями, такими как микроглия и нейроны гипоталамуса [26].

Активация микроглии, выявленная в нашем исследовании, согласуется с известными данными, что стресс является мощным триггером нейровоспаления [29]. Показано, что острый и хронический стресс по-разному влияют на экспрессию генов цитокинов и нейронных маркеров в мозге *Danio rerio*. Хронический непредсказуемый стресс увеличивал экспрессию провоспалительных генов цитокинов (IL-1 β и TNF- α), вырабатываемых микроглией в ответ на хронический стресс. Кроме того, хронический непредсказуемый стресс вызвал снижение экспрессии гена *cFOS*, что может указывать на снижение нейронной пластичности [30]. С другой стороны, один однократный стресс-эпизод не повлиял на экспрессию оцениваемых генов [31].

Интересно и то, что гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводила к развитию нейровоспаления в ЦНС за счет увеличения продукции цитокинов микроглией [32]. Предполагают, что глюкокортикоиды (ГК) модулируют активность микроглии через воздействие на глюкокортикоидные рецепторы (ГР) [33]. Было установлено, что ГК повышают экспрессию маркеров активации микроглии, включая провоспалительный путь Toll-like-рецептора 2 [34]. Таким образом, избыток ГК может также вызывать стойкую сенсibilизацию микроглии, поддерживая воспалительное состояние [35].

Похоже, что провоспалительные эффекты ГКС могут усиливаться в присутствии провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α . Показано, что синергетическое действие между ГКС и цитокинами стимулирует провоспалительные пути, включая индукцию некоторых целевых генов факторов (таких как TLR2, TLR4, SerpinA3 и трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3 — STAT3) [34].

Нами показано, что увеличение экспрессии гена *Tlr4* в гипоталамусе стрессированных животных свидетельствует о вовлечении сигнального пути Toll-подобных рецепторов в стрессорный ответ. Этот путь играет ключевую роль в иммунных процессах, а его активация может приводить к высвобождению провоспалительных цитокинов, способствующих развитию нейровоспаления [36]. Ключевые клетки, инициирующие нейровоспаление в ЦНС, — микроглиоциты. Результаты проведенного нами иммуногистохимического анализа выявили очаговую активацию микроглии в гипоталамусе у экспериментальных животных. Характерные изменения морфологии микроглиальных клеток, такие как увеличение размера тела, утолщение и укорочение отростков, свидетельствуют о переходе микроглии из состояния покоя в активированное состояние.

Это подтверждает гипотезу, что острый стресс может провоцировать локальное нейровоспаление через активацию микроглии, что, в свою очередь, может способствовать развитию стресс-ассоциированных нарушений [28, 29].

Снижение уровня дезацил-грелина в гипоталамусе может быть одним из механизмов, способствующих усилению воспалительного ответа [37]. Несколько исследований подтверждают иммунорегуляторную роль грелина. Он воздействует на широкий спектр лейкоцитов и непосредственно изменяет функцию иммунных клеток. В частности, было показано, что обработка грелином *in vitro* подавляет секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в моноцитах человека, Т-лимфоцитах и периферических мононуклеарных клетках крови (PBMCs) [37]. Аналогично, обработка грелином клеток эндотелия пупочной вены человека (HUVEC) снижала секрецию IL-8 и MCP-1, а также активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в ответ на стимуляцию TNF- α [38]. Более того, крысы, подвергшиеся эндотоксическому шоку с липополисахаридом и получавшие грелин, демонстрировали более высокие показатели выживаемости по сравнению с контрольной группой.

Грелин способен влиять на регуляцию воспалительного процесса через воздействие на микроглию. Связываясь с GHS-R1a, экспрессируемыми на микроглиальных клетках, грелин способен снижать активацию микроглии и уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов. Механизмы этого эффекта включают ингибирование NF- κ B, ключевого транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию генов, ответственных за воспалительный ответ [16]. С этой точки зрения, снижение уровня грелина в гипоталамусе при остром стрессе может приводить к усилению экспрессии этих генов, что, в свою очередь, будет способствовать активации микроглии и развитию нейровоспаления в ЦНС (рис. 5). В этом случае повышение уровня грелина (с помощью фармакологических средств) потенциально может ограничить чрезмерную активацию микроглии и оказать таким образом противовоспалительный эффект, снижая риск повреждения нейронов. Это представляется перспективной стратегией направленной фармакотерапии для коррекции стресс-ассоциированных нарушений работы нервной системы.

В совокупности наши результаты подчеркивают сложную взаимосвязь между грелиновой системой, стрессом и нейровоспалением. Полученные данные могут иметь важное значение для понимания механизмов формирования посттравматического стрессового расстройства и других психоневрологических состояний, связанных со стрессом. Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение возможности модуляции грелиновой системы для коррекции стресс-ассоциированных нарушений, включая использование агонистов грелина в качестве потенциальных терапевтических агентов.

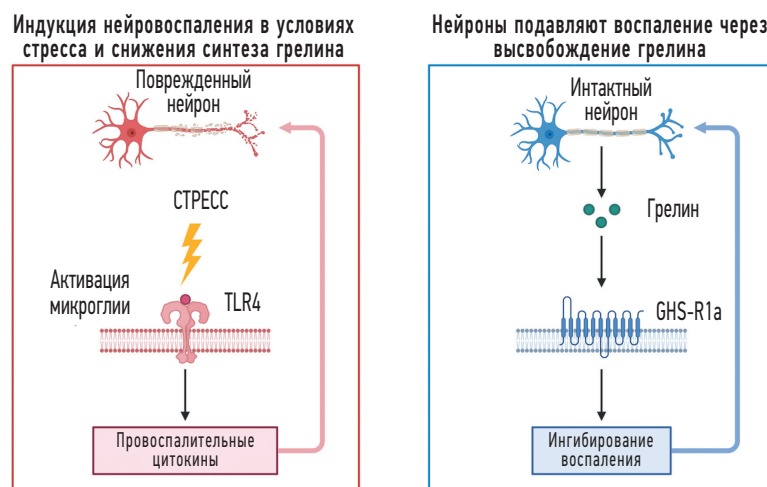


Рис. 5. Гипотетическая схема. Один из возможных путей взаимосвязи между грелиновой системой, стрессом и нейровоспалением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что острый стресс предъявления хищника оказывает значительное влияние на гипоталамическую регуляцию грелина и активацию микроглии. Существенное снижение уровня дезацил-грелина в гипоталамусе стрессированных животных, наряду с повышенной экспрессией гена *Tlr4*, свидетельствует о вовлечении воспалительных механизмов в формирование стрессового ответа. Полученные результаты демонстрируют, что в условиях острого психотравмирующего воздействия происходит не только нарушение пищевого поведения, но и запуск каскада иммунных реакций, что может способствовать развитию нейровоспаления и долгосрочных изменений в центральной нервной системе.

Возможная взаимосвязь между уровнем дезацил-грелина и активацией микроглии открывает новые перспективы для изучения роли грелиновой системы в регуляции стрессовых реакций и нейровоспаления. В дальнейших исследованиях важна разработка фармакологических стратегий, направленных на модуляцию грелиновой активности, что может представлять собой эффективный подход к профилактике и лечению стресс-ассоциированных психоневрологических расстройств.

Таким образом, наше исследование вносит вклад в понимание механизмов взаимодействия между гормональными и иммунными компонентами стрессового ответа и подчеркивает значение грелина как потенциальной мишени для терапевтического воздействия в условиях психической травмы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Лебедев, С.С. Пюрвеев — идея работы, планирование эксперимента, обсуждение, написание и редактирование статьи; Н.Д. Надбитова, Е.Р. Бычков, Г.В. Безнин, С.Г. Цикун — постановка эксперимента, сбор данных в эксперименте, обработка данных; В.В. Гусельникова — проведение морфологического исследования, описание полученных результатов; П.Д. Шабанов — оформление, дизайн статьи.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 2/23 от 15.06.2023).

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFO

Author contributions. A.A. Lebedev, S.S. Pyurveev: conceptualization, methodology, writing—original draft, writing—review & editing; N.D. Nadbitova, E.R. Bychkov, G.V. Beznin, S.G. Tsikunov: investigation, data curation, formal analysis; V.V. Guselnikova: investigation, data curation, writing—original draft; P.D. Shabanov: visualization, writing—review & editing. All the authors approved the version of the draft to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The conduct of the study was approved by the local ethical committee of Institute of Experimental Medicine (protocol No. 2/23 dated 2023 Jun 15).

Funding sources: The study was conducted under the State Assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine, FGWG-2025-0020, "Search for Molecular Targets for Pharmacological Intervention in Addictive and Neuroendocrine Disorders Aimed at Developing New Pharmacologically Active Compounds Acting on CNS Receptors."

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or

not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement: data generated in this study are available in the article.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers and a member of the editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523
2. Mbiydenyuy NE, Qulu L-A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metab Brain Dis*. 2024;39(8):1613–1636. doi: 10.1007/s11011-024-01393-w
3. Kinlein SA, Phillips DJ, Keller CR, Karatsoreos IN. Role of corticosterone in altered neurobehavioral responses to acute stress in a model of compromised hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:248–255. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.010
4. Lam VYY, Rainekei C, Wang LY, et al. Role of corticosterone in anxiety- and depressive-like behavior and HPA regulation following prenatal alcohol exposure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;90:1–15. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.008
5. Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, et al. Hypothalamus and post-traumatic stress disorder: A review. *Brain Sci*. 2023;13(7):1010. doi: 10.3390/brainsci13071010
6. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol*. 2014;5:434. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00434
7. Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res*. 2007;39(6):430–438. doi: 10.1055/s-2007-981462
8. Possamai-Della T, Cararo JH, Aguiar-Geraldo JM, et al. Prenatal stress induces long-term behavioral sex-dependent changes in rats offspring: the role of the HPA axis and epigenetics. *Mol Neurobiol*. 2023;60(9):5013–5033. doi: 10.1007/s12035-023-03348-1
9. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of stress mediators: Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann NY Acad Sci*. 1999;896:30–47. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x
10. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431–445. doi: 10.1146/annurev-med-052209-100430
11. McDermott CE, Salowe RJ, Di Rosa I, O'Brien JM. Stress, allostatic load, and neuroinflammation: Implications for racial and socioeconomic health disparities in glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1653. doi: 10.3390/ijms25031653
12. Lebedev AA, Pyurveev SS, Sexte EA, et al. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis reveal elements of gambling addiction in animals, increasing GHSR1A expression in brain structures. *Journal of Addiction Problems*. 2022;(11–12):44–66. EDN: SSLSSZ
13. 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. *Russian Journal of Physiology*. 2023;109(8):1080–1093. doi: 10.31857/S086981392308006X EDN: FCMBCJ
14. Raptanova VA, Droblenkov AV, Lebedev AA, et al. Reactive changes in the gastric mucosa and a decrease in desacyl-ghrelin content in the rat brain caused by psychoemotional stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):203–210. doi: 10.17816/RCF192203-210 EDN: QJFGXA
15. Pyurveev SS, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [D-Lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2024;10(2):97–106. doi: 10.18413/rppharmacology.10.448 EDN: QRRFAV
16. Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA, et al. Expression of ghrelin receptor GHS-R1a in the brain (mini review). *Molecular Biology*. 2021;55(4):578–584. doi: 10.31857/S0026898421040029 EDN: NUCCOT
17. Russo C, Valle MS, Russo A, Malaguarnera L. The interplay between ghrelin and microglia in neuroinflammation: implications for obesity and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13432. doi: 10.3390/ijms232113432
18. Sufieva DA, Razenkova VA, Antipova MV, Korzhevsky DE. Microglia and tanocytes of the infundibular recess region of the rat brain in early postnatal ontogenesis and aging. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2020;51(3):225–234. doi: 10.31857/S047514502003009X EDN: OJKAZD
19. Konner AC, Bruning JC. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(1):16–23. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.007
20. Lizunov AV, Lebedev AA, Pyurveev SS, et al. Involvement of *Bdnf*, *Ntrk2* and *Pi3k* in the mechanism of binge eating after psychogenic stressors in ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):179–189. doi: 10.17816/RCF625676 EDN: LHLHZU
21. Harris RB. Chronic and acute effects of stress on energy balance: are there appropriate animal models? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308(4):R250–R265. doi: 10.1152/ajpregu.00361.2014
22. Ivanov AB, Petrov VB. Neurobiological aspects of resilience in people with high stress status. *Journal of Psychology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(3):45–52. (In Russ.)
23. Smirnov LG, Kuznetsova NN. Resilience and neuroplasticity: interrelation and research perspectives. *Journal of Neurosciences*. 2019;9(2):78–85. (In Russ.)
24. Gorbunova EA, Nikolaeva IU. The role of neurochemical mechanisms in resilience formation. *Journal of Experimental Psychology*. 2020;25(4):112–119. (In Russ.)

25. Krylov AA, Mikhailova ES. Neurobiological mechanisms of resilience: the role of neurotransmitters and neuromediators. *Journal of Neurosciences*. 2021;11(1):30–38. (In Russ.)
26. Lebedev AA, Droblenkov AV, Pyurveev SS, et al. 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: 10.17816/RCF631566 EDN: CKYVNL
27. 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. doi: 10.17816/phbn267375 EDN: BFOJYK
28. McKim DB, Weber MD, Niraula A, et al. Microglial recruitment of IL-1beta-producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol Psychiatry*. 2018;23:1421–1431. doi: 10.1038/mp.2017.64
29. Fonken LK, Frank MG, Gaudet AD, et al. Neuroinflammatory priming to stress is differentially regulated in male and female rats. *Brain Behav Immun*. 2018;70:257–267. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.005
30. Jaworski J, Kalita K, Knapska E. c-Fos and neuronal plasticity: The aftermath of Kaczmarek's theory. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2018;78:287–296. doi: 10.21307/ane-2018-027
31. Kirsten K, Pompermaier A, Koakoski G, et al. Acute and chronic stress differently alter the expression of cytokine and neuronal markers genes in zebrafish brain. *Stress*. 2021;24(1):107–112. doi: 10.1080/10253890.2020.1724947
32. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:476. doi: 10.3389/fncel.2015.00476
33. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron*. 2009;64(1):33–39. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.032
34. Hermoso MA, Matsuguchi T, Smoak K, Cidlowski JA. Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha cooperatively regulate toll-like receptor 2 gene expression. *Mol Cell Biol*. 2004;24(11):4743–4756. doi: 10.1128/MCB.24.11.4743-4756.2004
35. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):62–80. doi: 10.1038/npp.2016.90
36. Palasz E, Wilkaniec A, Stanaszek L, et al. Glia-neurotrophic factor relationships: possible role in pathobiology of neuroinflammation-related brain disorders. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6321. doi: 10.3390/ijms24076321
37. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004;114(1):57–66. doi: 10.1172/JCI21134
38. Li WG, Gavrilu D, Liu X, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation*. 2004;109(18):2221–2226. doi: 10.1161/01.CIR.0000127956.43874.F2

ОБ АВТОРАХ

***Пюрвеев Сарнг Саналович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-4467-2269;
eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

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

Надбитова Наталья Дмитриевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2957-226X; eLibrary SPIN: 4153-1270;
e-mail: natali_805@mail.ru

Гусельникова Валерия Владимировна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-9499-8275; eLibrary SPIN: 5115-4320;
e-mail: guselnicova.valeriia@yandex.ru

Бычков Евгений Рудольфович, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Безнин Глеб Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5730-4265; eLibrary SPIN: 7796-1107;
e-mail: beznin.gv@iemspb.ru

Цикунов Сергей Георгиевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940;
e-mail: secikunov@yandex.ru

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

AUTHORS' INFO

***Sarng S. Pyurveev**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

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

Natalia D. Nadbitova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-2957-226X; eLibrary SPIN:
4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

Valeriia V. Guselnikova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-9499-8275; eLibrary SPIN: 5115-4320;
e-mail: guselnicova.valeriia@yandex.ru

Eugenii R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Gleb V. Beznin, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-5730-4265; eLibrary SPIN: 7796-1107;
e-mail: beznin.gv@iemspb.ru

Sergey G. Tsikunov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940;
e-mail: secikunov@yandex.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