

ЭФФЕКТЫ АГОНИСТА И АНТАГОНИСТА ГРЕЛИНА НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОГО ДЕЗАЦИЛ-ГРЕЛИНА В СТРУКТУРАХ ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У КРЫС

УДК 616.092.9
DOI: 10.17816/RCF15322-27

© П.П. Хохлов, С.Г. Цикунов, И.Ю. Тиссен, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков,
П.Д. Шабанов

ФГБН «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Хохлов П.П., Цикунов С.Г., Тиссен И.Ю., и др. Эффекты агониста и антагониста грелина на уровень эндогенного дезацил-грелина в структурах лимбической системы мозга при психоэмоциональном стрессе у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 22–27. doi: 10.17816/RCF15322-27.

Поступила в редакцию 08.08.2017

Принята к печати 12.09.2017

Ключевые слова:

дезацил-грелин; D-Lys³-GHRP-6; психоэмоциональный стресс; миндалина; гипоталамус; гиппокамп; ИФА.

Резюме

В последние годы показано, что значение грелиновой системы головного мозга не ограничивается только регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения. Наряду с другими пептидными регуляторными системами она играет важную роль в механизмах стресса, подкрепления и зависимости. Поэтому элементы данной системы целесообразно рассматривать прежде всего как молекулярные мишени фармакологического воздействия с целью коррекции состояний зависимости и постстрессорных расстройств. **Методы.** В настоящем исследовании для моделирования психоэмоционального стресса применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию у самцов крыс Вистар. Животных помещали к тигровому питону, одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. После этого крыс забирали из террариума. На следующий день после стрессорного воздействия проводили 7-дневный курс введения препарата грелин или антагониста рецепторов грелина D-Lys³-GHRP-6 (Tocris, UK). Препараты вводили интраназально ежедневно, разовая доза каждого соединения составляла 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) в концентрации 0,5 мг/мл. После окончания экспериментов животных экспериментальных и контрольных групп декапитировали, выделяли структуры головного

мозга и замораживали в жидком азоте для последующего биохимического исследования. Замороженные образцы подвергали гомогенизации и суспендировали. Аликвоты суспензий образцов структур головного мозга исследовали на содержание дезацил-грелина (ДАГ) с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). **Результаты.** ДАГ выявлялся во всех исследованных структурах мозга: миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Наибольшую концентрацию ДАГ отмечали в гипоталамусе ($p < 0,05$), что может служить косвенным подтверждением данных о присутствии в ядрах гипоталамуса грелинсодержащих нейронов. Содержание ДАГ после курса интраназального введения грелина вне стрессорного воздействия повышалось в гиппокампе в 1,5 раза ($p < 0,05$) и снижалось в гипоталамусе в 2 раза ($p < 0,05$). Содержание ДАГ после курса интраназального введения антагониста рецепторов грелина D-Lys³-GHRP-6 при этом достоверно снижалось в гипоталамусе в 3 раза ($p < 0,05$). После стрессорного воздействия наблюдали резкое снижение уровня ДАГ во всех исследуемых структурах мозга (в 8–12 раз, $p < 0,01$): миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Интраназальное курсовое введение как грелина, так и его антагониста D-Lys³-GHRP-6 не приводило к изменению концентраций ДАГ в исследованных структурах мозга у крыс, подвергавшихся психоэмоциональному стрессорному воздействию. **Заключение.** Таким образом, можно предположить, что психоэмоциональный стресс полностью подавляет активность грелиновой системы головного мозга у крыс.

EFFECTS OF GHRELIN AGONIST AND ANTAGONIST ON ENDOGENOUS DESACYL-GHRELIN CONTENT IN THE BRAIN LIMBICAL STRUCTURES UNDER PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN RATS

© P.P. Khokhlov, S.G. Tsikunov, I.Yu. Tissen, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov, P.D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Khokhlov PP, Tsikunov SG, Tissen IYu, et al. Effects of ghrelin agonist and antagonist on endogenous desacyl-ghrelin content in the brain limbical structures under psychoemotional stress in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):22-27. doi: 10.17816/RCF15322-27.

Received: 08.08.2017

Accepted: 12.09.2017

◆ **Keywords:** des-acyl ghrelin; D-Lys³-GHRP-6; psychoemotional stress; amygdala; hypothalamus; hippocampus; ELISA.

◆ **Abstract. Background.** During last years it has been shown the ghrelin signaling system not only regulates energy balance and food intake. It also takes part in reinforcement mechanisms and addiction formation. So the ghrelin system may be considered as possible molecular target to study addiction treatment and post-stressor pharmacological modulation. The aim of this work was to study the effects of ghrelin agonist and antagonist administration on des-acyl ghrelin (DAG) content in the brain structures under stress exposure in Wistar rats. **Methods.** The acute psychoemotional stress was realized by means of exposure of experimental rats to predator, a tiger python. Ghrelin or ghrelin antagonist D-Lys³-GHRP-6 (Tocris, UK) 10 µg in 20 µl administered intranasally for 7 days after stress exposure. Then brain structures were obtained, homogenized with cryogenic system "Cryomill 200" (Retsch, Germany) and investigated with high-sensitive ELISA (SP-BIO, France). **Results.** DAG have been detected in every brain

structures studied. That are amygdala, hippocampus and hypothalamus. In control group of animals the DAG concentration in hypothalamus was 3-fold more comparing to hippocampus and 2-fold more comparing to amygdala content. The acute stress have dramatically 8-12-fold decrease of DAG concentrations in every brain structures studied. The pharmacological actions on GHSR receptor by ghrelin agonist and antagonist have not affect significant changes in DAG concentrations in every brain structures. **Conclusions.** The different concentrations of DAG in brain structures in control group supports the view about ghrelin releasing neurons in the hypothalamus. Intranasal administration of ghrelin agonist and antagonist changes the levels of DAG in the hippocampus and the hypothalamus but not in the amygdala nucleus. Our data confirm the opinion about ghrelin-releasing neurons in hypothalamus. The experiments showed the acute stress had caused great depression of ghrelin system in various brain structures. The response of ghrelin system to acute stress occur possibly besides GHSR receptor pathway. The last have been suggested by absence of significant response to ghrelin agonist and antagonist administration.

В ряде исследований было показано, что грелиновая система, помимо регуляции энергетического баланса, потребления пищи и пищевого поведения, играет существенную роль в механизмах подкрепления [1, 5, 15], регуляции стресса и формирования зависимости [9, 11]. Грелиновая сигнальная система включает в себя грелиновые рецепторы (GHSR — growth hormone secretagogue receptor) и две формы грелиновых пептидов [8, 10]. Отличительной особенностью первой из них, так называемой ацилированной формы, является наличие боковой алкильной (ацильной) цепи, чаще всего из 8 членов. Вторая форма, неацилированная, или дезацил-грелин, представляет собой полипептидную цепь из 28 аминокислотных остатков. Процесс ацилирования, то есть превращения второй формы в первую, происходит благодаря активности фермента грелин-О-ацилтрансферазы (ghrelin-O-acyl transferase — GOAT) [8]. Грелиновый ген экспрессирует еще один пептид — обестатин, значение которого еще изучено слабо [8]. Согласно общепринятому мнению между двумя формами грелинов существует равновесие,

при этом в плазме крови ДАГ составляет приблизительно 85 %, ацил-грелин — соответственно 15 % [9, 13]. Грелиновый рецептор GHSR относится к группе G-белок-сопряженных рецепторов. Как все рецепторы этой группы, GHSR представляет собой трансмембранный белок из семи доменов [8]. Было высказано предположение, что с рецептором GHSR связывается только ацилированная форма грелина. ДАГ представляет собой биологически неактивную форму и, возможно, предшественник или продукт деградации активного ацилированного грелина. Позднее появились данные, которые свидетельствовали о самостоятельной биологической активности ДАГ, в частности действии ДАГ на миокард [8, 11]. В последнее время были показаны изменения содержания ДАГ в крови и структурах мозга при длительной экспериментальной алкоголизации у крыс [9, 15] и участие грелиновой системы в механизмах подкрепления [1, 15]. Экспериментально продемонстрирована эффективность фармакологической коррекции грелиновой и других нейропептидных систем головного мозга при интра-

назальном введении синтетических и пептидных рекомбинантных препаратов [3, 4, 14]. Эффективность интраназального введения нейротропных средств была также показана для ряда других препаратов [6, 14]. Анализ литературных и собственных данных свидетельствует об актуальности фармакологических и биохимических исследований грелиновой системы головного мозга. Кроме того, существующие данные позволяют считать, что содержание ДАГ представляет собой характерный показатель состояния грелиновой системы в целом и ее реакции на внешние экстремальные воздействия [9, 15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на белых лабораторных крысах линии «Вистар» массой 200–250 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях лабораторного вивария с нормированным режимом искусственного освещения.

Для моделирования психоэмоционального стресса использовали воздействие, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [2]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 10–15 животных помещали в террариум (размеры 1,2 × 0,7 × 1 м) к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. После этого крыс забирали из террариума. На следующий день после стрессорного воздействия животным двух экспериментальных групп проводили 7-дневный курс введения соответственно агониста и антагониста грелина. Препараты вводили интраназально ежедневно, разовая доза каждого препарата составляла 10 мкг в 20 мкл (10 мкл в каждую ноздрю) в концентрации 0,5 мг/мл. В качестве агониста рецептора грелина использовали грелин, а в качестве антагониста — D-Lys³-GHRP-6 (Tocris, Великобритания). Через 2 ч после последнего вве-

дения животных экспериментальных и контрольных групп декапитуировали, выделяли исследуемые структуры головного мозга (миндалину, гиппокамп и 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 ЭФР (рН 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 ДАГ с помощью высокочувствительного твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА). 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 Bredford. Для статистической обработки полученных данных применяли пакеты Statistica, v. 6 и Origin, v. 7.5. Нормальность распределений оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова, значимость различий между группами — при помощи *t*-критерия Стьюдента либо *U*-критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С помощью высокочувствительного ИФА было выявлено содержание ДАГ во всех исследованных структурах головного мозга. Основные количественные данные представлены в таблице № 1. У животных контрольной группы содержание ДАГ достоверно различалось в разных структурах головного мозга. Минимальное значение отмечено для гиппокампа. Концентрация ДАГ в миндалине оказалась в полтора, а в гипоталамусе — в 3 раза выше, чем в гиппокампе ($p < 0,05$). Содержание ДАГ после курса интраназального введения грелина (вне

■ Таблица 1. Содержание дезацил-грелина (ДАГ, нг/мг белка) в структурах мозга крыс после стрессорного воздействия и курсового введения грелина или его антагониста D-Lys³-GHRP-6 ($M \pm m$)

Группы крыс	Миндалина	Гиппокамп	Гипоталамус
Контрольная группа (интактная)	0,152 ± 0,014	0,105 ± 0,023	0,347 ± 0,017 ^а
Грелин 10 мкг в 20 мкл, интраназально, 7-дневный курс	0,140 ± 0,009	0,170 ± 0,024*	0,149 ± 0,017*
Антагонист грелина 10 мкг в 20 мкл, интраназально, 7-дневный курс	0,136 ± 0,033	0,093 ± 0,005	0,125 ± 0,0018*
Психоэмоциональный стресс, через 7 дней	0,020 ± 0,001**	0,020 ± 0,001**	0,018 ± 0,001**
Стресс + грелин 10 мкг в 20 мкл, интраназально, 7-дневный курс	0,020 ± 0,001**	0,016 ± 0,001**	0,016 ± 0,001**
Стресс + антагонист грелина 10 мкг в 20 мкл, интраназально, 7-дневный курс	0,020 ± 0,002**	0,016 ± 0,01**	0,016 ± 0,01**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ относительно контрольной группы крыс; ^а $p < 0,05$ относительно гиппокампа

стрессорного воздействия) в группе активного контроля повышалось в гиппокампе в 1,5 раза ($p < 0,05$) и снижалось в гипоталамусе в 2 раза ($p < 0,05$). Содержание ДАГ после курса интраназального введения антагониста рецепторов грелина D-Lys³-GHRP-6 в группе активного контроля при этом достоверно снижалось в гипоталамусе в 3 раза ($p < 0,05$).

Психоземotionalный стресс приводил к значительному снижению уровня ДАГ в миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. По сравнению с контрольными данными концентрация ДАГ была снижена в 8–12 раз ($p < 0,01$). Значимых различий между структурами по концентрации ДАГ после стресса отмечено не было. Интраназальное введение препарата грелина значимо не оказывало действия на все исследованные структуры мозга у крыс, подвергавшихся стрессорному воздействию. То же самое отмечено и для антагониста грелинового рецептора D-Lys³-GHRP-6, введение которого не оказывало заметного действия на содержание ДАГ в структурах мозга у крыс, подвергавшихся стрессорному воздействию. Характерны приблизительно одинаковые концентрации ДАГ во всех группах крыс после стресса и во всех исследованных структурах, которые лежат в сравнительно узком интервале 0,015–0,020 нг/мг.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящих исследованиях с помощью высокочувствительного твердофазного ИФА был выявлен ДАГ во всех исследованных структурах мозга: миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Обращают на себя внимание большие различия в содержании ДАГ в разных структурах мозга в физиологических условиях (контрольная группа). В данной группе животных содержание ДАГ в образцах гипоталамуса оказалось достоверно выше в сравнении с концентрациями ДАГ в других структурах. Относительно высокие концентрации ДАГ в образцах гипоталамуса могут служить косвенным подтверждением данных о присутствии в ядрах гипоталамуса грелин-содержащих нейронов. Данный факт согласуется с данными иммуногистохимических исследований, где было показано наличие грелин-положительных нейронов в ядрах латерального гипоталамуса [8].

Выраженное многократное снижение уровня ДАГ после стресса предъявления хищника может свидетельствовать о том, что грелиновая система и ее составляющие компоненты активно участвуют в сигнальных стресс-зависимых нейронных сетях. Ответ грелиновой сигнальной системы на предъявление хищника отражается на лимбических (определяющих эмоциональный ответ) структурах головного мозга, в частности в гиппокампе, миндалине и гипоталамусе. По-видимому, ДАГ представляет собой элемент грелиновой сигнальной системы, который активно реагирует на психоземotionalный

стресс, причем сходным образом в различных структурах мозга. Исследования последних лет показали ключевую роль грелина в физиологической реакции мозга на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции — это CRF-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Существует мнение о родстве между грелином и кортиколиберином, поскольку грелиновые рецепторы были найдены в паравентрикулярном ядре, основном источнике кортиколиберина, и в ядре Вестфала–Эдингера (Якубовича), месте экспрессии урোকортинина [5]. В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует кортиколибериновые нейроны у мышей. Периферическое или внутрижелудочковое введение грелина значительно потенцировало *c-fos*-маркер клеточной активации в CRF-продуцирующих нейронах. Более того, центральное введение грелина вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток [5]. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы — это возможный механизм, через который грелин регулирует некоторые физиологические процессы. Активация этой системы может быть важна, когда грелин играет роль защиты против депрессивных симптомов при хроническом стрессе. В опытах на мышах было показано, что у особей с генным нокаутом рецепторов GHSR-социальная изоляция происходила быстрее. Кроме того, грелин повышал экспрессию гена *CRF* в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Таким образом, возможная роль центрально образованного грелина — это модуляция CRF-продуцирующих нейронов [15].

Вероятно, сильное стрессорное воздействие приводит к подавлению грелиновой системы. Возможное предположение о неэффективности применяемых доз препаратов и способа введения маловероятно, так как интраназальное введение грелина и других нейропептидных препаратов, в том числе в указанных дозах, хорошо зарекомендовало себя в эксперименте и клинике [2, 10].

ВЫВОДЫ

1. С помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа дезацил-грелин выявляется во всех исследованных структурах мозга: центральном ядре миндалины, гиппокампе и гипоталамусе. Высокая концентрация ДАГ в гипоталамусе может служить косвенным подтверждением данных о присутствии в ядрах гипоталамуса грелин-содержащих нейронов.
2. Психоземotionalный стресс приводит к резкому (в 8–12 раз) снижению концентраций ДАГ в центральном ядре миндалины, гиппокампе и гипоталамусе мозга крыс.
3. Интраназальное курсовое введение как препарата грелина, так и его антагониста D-Lys³-GHRP-6

не приводит к изменению концентраций ДАГ в исследованных структурах мозга у крыс, подвергавшихся психоэмоциональному стрессорному воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О., Шабанов П.Д. Антагонисты рецепторов орексина и грелина подавляют подкрепляющие эффекты психотропных средств // *Acta Natura*. – 2016. – Т. 2. – Спецвыпуск. – С. 108. [Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO, Shabanov PD. Antagonisty receptorov oreksina i grelina podavlyayut podkreplayushchie efekty psihotropnykh sredstv. *Acta Natura*. 2016;2(Suppl):108. (In Russ.)]
2. Цикунов С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г., и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2006. – Т. 141. – № 5. – С. 575–378. [Tsikunov SG, Klyueva NN, Kusov AG, et al. Izmenenie lipidnogo spektra syvorotki krovi i pečeni krys, vyzvanное tyazhelej psihogennoj travmoj. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2006;141(5):575-378. (In Russ.)]
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О. Подкрепляющие свойства психоактивных веществ модулируются системой пептидов орексина головного мозга // *Наркология*. – 2016. – № 4. – С. 27–33. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. Podkreplayushchie svoystva psihoaktivnykh veshchestv moduliruyutsya sistemoy peptidov oreksina golovnogo mozga. *Narkologiya*. 2016;(4):27-33. (In Russ.)]
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Роик Р.О. Нейропептиды грелин и орексин участвуют в подкрепляющих эффектах психоактивных веществ разного механизма действия // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 2015. – Т. 78(Прил.). – С. 63–64. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. Neuropeptidy grelin i oreksin uchastvuyut v podkreplayushchih ehffektah psihoaktivnykh veshchestv raznogo mekhanizma dejstviya. *Eksperimenta'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(Suppl):63-64. (In Russ.)]
5. Cabral A, Suescun O, Zigman O, et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2):e31462. doi: 10.1371/journal.pone.0031462.
6. Chapman CD, Frey II WH, Craft S, et al. Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans. *Pharmacol Res*. 2013;30:2474-2485. doi: 10.1007/s11095-012-0915-1.
7. Chuang JC, Sakata I, Kohno D, et al. Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *Mol Endocrinol*. 2011;25:1600-1611. doi: 10.1210/me.2011-1001.
8. Horxath TL, Abizaid A, Dietrich MO, et al. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center. *Mol Metab*. 2012;1:79-85. doi: 10.1016/j.molmet.2012.08.003.
9. Khokhlov PP, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. Changes in the ghrelin, orexin and CRF signaling systems in blood and in brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal in rats. *Stress, Brain and Behav*. 2016;5:49.
10. Narisada A, Hasegawa T, Nakahigashi M, et al. Inverse association of des-acyl ghrelin with worksite blood pressure in overweight/obese male workers. *Environ Health Prev Med*. 2015;20:224-231. doi: 10.1007/s12199-015-0454-6.
11. 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;32:632-639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x.
12. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. Effects of orexin OX(1) receptor antagonists SB-408124 and antorex on the reinforcing systems of the brain. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2016;15(Suppl):52-53.
13. Stengel A, Wang L, Tache Y. Stress-related alterations of acyl and desacyl ghrelin circulating levels: mechanisms and functional implications. *Peptides*. 2011;32:2208-2217. doi: 10.1016/j.peptides.2011.07.002.
14. Tissen I, Vinogradov PM, Khokhlov PP, et al. Orexin receptor type 1 (Ox1R) are involved in the formation and reinstatement of conditioned place preference. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(Suppl2):269-270. doi: 10.1016/S0924-977X(15)30313-8.
15. Vinogradov PM, Tissen IY, Lebedev AA, et al. Ghrelin antagonist [D-Lys³]-GHRP-6 reduces the expression and reinstatement of conditioned place preference of alcohol in rat. *Stress, Brain and Behav*. 2016;5:40-41.

◆ Информация об авторах

Платон Платонович Хохлов — д-р биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: platonkh@list.ru.

Сергей Георгиевич Цикунов — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: secikunov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Platon P. Khokhlov — PhD (Biochemistry), Senior Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: platonkh@list.ru.

Sergey G. Tsikunov — Dr Med Sci (Physiology), Professor, Head of laboratory, I.P. Pavlov Dept. of Physiology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: secikunov@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Илья Юрьевич Тиссен — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: iljatis@mail.ru.

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; преподаватель кафедры фармакологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; доцент кафедры общей и практической психологии ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский военный институт войск национальной гвардии Российской Федерации»; доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ilya Yu. Tissen — Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iljatis@mail.ru.

Andrei A. Lebedev — Dr Biol Sci (Pharmacology), Leading Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Eugenii R. Bychkov — PhD (Biochemistry), Leading Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine; Assistant Professor, dept. of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation; Assistant Professor, dept. of General psychology, National Guard Military Academy of the Russian Federation; Assistant Professor, dept. of Pharmacology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr Med Sci, Professor, Head, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.