

ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ГРЕЛИНА НА ПРОЯВЛЕНИЯ КОМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ И УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ У КРЫС ПОСЛЕ ВИТАЛЬНОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

УДК 616-092.9+612.82
DOI: 10.17816/RCF15328-37

© Н.Д. Якушина¹, И.Ю. Тиссен¹, А.А. Лебедев^{1,2}, А.Г. Пшеничная¹,
Е.Р. Бычков^{1,2,3,4}, С.Г. Цикунов¹, П.Д. Шабанов^{1,2}

¹ФГБН «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский военный институт войск национальной гвардии Российской Федерации», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 28–37. doi: 10.17816/RCF15328-37

Поступила в редакцию 02.08.2017

Принята к печати 15.09.2017

Ключевые слова:

грелин; обсессивно-компульсивное расстройство; компульсивное поведение; тревожность; закапывание шариков; ПТСР.

Резюме

Цель. Исследовали действие грелина на проявление компульсивного поведения, уровень тревожности и внутривидовое поведение у крыс после предъявления витального стрессорного воздействия в ряде поведенческих тестов: закапывание шариков; приподнятый крестообразный лабиринт; «открытое поле» и тест «резидент – интродер».

Методы. В тесте закапывания шариков моделировали поведенческие компоненты обсессии (навязчивые и тревожные мысли) и компульсии (навязчивое поведение), направленные на снижение тревоги. Психическую травму вызывали стрессорным воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий

хищника. Группу крыс однократно помещали в террариум к тигровому питону. **Результаты.** После действия витального психического стресса у крыс наблюдали два сопряженных поведенческих феномена — высокий уровень тревожности и увеличение числа закопанных шариков. Это сопровождалось снижением коммуникативности. Грелин при интраназальном курсовом (7 дней в дозе 10 мкг в 20 мкл) введении после предъявления витального стрессорного воздействия снижал уровень тревожности и нормализовал компульсивное поведение. **Заключение.** Таким образом, грелиновая система является важным компонентом реакции на психотравмирующее воздействие. Препараты грелина могут потенциально рассматриваться как корректоры обсессивно-компульсивных расстройств на фоне посттравматического стрессорного расстройства. Использование интраназального введения грелина в клинике позволит применять малые дозы веществ и этим снижать их возможные токсические эффекты.

EFFECT OF INTRANASAL GHRELIN ADMINISTRATION ON THE COMPULSIVE BEHAVIOR PATTERNS AND THE LEVEL OF ANXIETY AFTER THE VITAL STRESS EXPOSURE TO RATS

© N.D. Yakushina¹, I.Yu. Tissen¹, A.A. Lebedev^{1,2}, A.G. Pshenichnaya¹, E.R. Bychkov^{1,2,3,4}, S.G. Tsykunov¹, P.D. Shabanov^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³National Guard Military Academy of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Yakushina ND, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Intranasal grelin reduces the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(3):28-37. doi: 10.17816/RCF15328-37

Received: 02.08.2017

Accepted: 15.09.2017

◆ **Keywords:** ghrelin; obsessive-compulsive disorder; compulsive behavior; anxiety; marble burying test; PTSD.

◆ **Abstract. Aim.** The effect of the intranasal ghrelin on the compulsive behavior and the anxiety in rats after expo-

sure to vital stress was assessed in Wistar rats using a number of behavioral tests: marble test, elevated plus maze, open field and “resident intruder” test. **Methods.** In the burying marble test, the behavioral components of the obsession (obsessive and obtrusive thoughts) and compul-

sions (obtrusive behavior), aimed to reduce anxiety, were modeled. Mental trauma was caused by a stressful effect, the essence of which was the experience of the animals of the circumstances of the death of a partner from the actions of a predator. A group of rats were placed once in the terrarium to a tiger python. **Results.** After the action of vital mental stress in rats, two connected behavioral phenomena were observed: a high level of anxiety and an increase in the number of buried balls. This was accompanied by a decrease in communicability. Intranasal administration of

ghrelin (10 µg in 20 µl for 7 days) after presentation of the vital stress reduced the level of anxiety, and also normalized the compulsive behavior (the number of buried balls). Conclusion. Thus, brain ghrelin is an important component of psychotraumatic mechanism. Ghrelin can potentially be considered as correctors of obsessive-compulsive disorders on the background of PTSD. Use of intranasal administration of ghrelin the clinic will allow the use of small doses of substances and thereby reduce their possible toxic effects.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) занимает особое место среди тревожных расстройств. Оно интерпретируется прежде всего как тревожное заболевание, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги [31]. Основу фармакотерапии ОКР составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейрелептиков [19]. Эти препараты различаются по спектру действия и эффектам и не снимают с повестки дня поиск новых эффективных лекарственных средств терапии ОКР, в том числе пептидов, не вызывающих побочных эффектов и способных проявлять антикомпульсивную активность в эксперименте. Наиболее информативным тестом оценки в эксперименте ОКР является закапывание шариков у грызунов [7]. Компульсивное поведение также служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [12, 16].

Среди химических трансмисмиттеров и модуляторов, опосредующих эмоциональные эффекты психоактивных веществ, привлекает внимание пептидный гормон грелин. Гормон вырабатывается в слизистой желудка, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацил-грелин) и обестатин [25]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: GHSR1A и GHSR1B, при этом биологическую активность связывают только с первой формой — GHSR1A. Рецепторы GHSR1A располагаются в основном в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также в структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [21].

Показано, что грелин способствует увеличению объема принимаемого жира и пищи посредством воздействия на гипоталамус, поэтому изначально функция грелина оценивалась только как функция гормона голода. В то же время гормон может действовать и на специализированные клетки гипоталамуса, вызывающие аппетит, то есть обуславливать эмоционально-мотивационные характеристики

удовлетворения пищевой потребности [22]. В последние годы также показано участие грелина в механизмах подкрепления при формировании алкогольной и наркотической зависимости [2, 15]. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys³]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс [3, 4]. На фоне введения грелина потребление этанола у алкоголизованных крыс вызывало повышение экстраклеточного дофамина в вентральной области покрышки [23]. Отмена алкоголя у хронически алкоголизованных крыс увеличивает экспрессию мРНК грелинового рецептора в структурах мозга, отвечающих за положительное подкрепление [1, 8, 9]. Выявлена динамика содержания дезацилированной формы грелина в сыворотке крови крыс при хронической алкоголизации [24, 29].

Исследования последних лет показали значимую роль грелина в физиологической реакции мозга на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции — это кортиколиберинпродуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует кортиколибериновые нейроны у мышей [28].

В связи с этим изучение физиологической роли грелина и его рецепторов на эмоционально-исследовательскую и двигательную активность при алкоголизации и стрессорных воздействиях является актуальной проблемой, при этом система грелина рассматривается в качестве мишени для воздействия лекарственных средств. Таким образом, изучение значения системы грелина, как молекулярной мишени действия при ОКР, особенно после действия стресса, представляется перспективным направлением исследований. В связи с вышесказанным целью настоящей работы было исследование действия антагониста рецепторов грелина [D-Lys³]-GHRP-6 на проявление обсессивно-компульсивного поведения и уровень тревожности после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор животных. В работе использовано 72 половозрелые крысы самцы линии «Вистар» массой

160–180 г, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Все животные были разделены на несколько экспериментальных групп по 7–10 особей в каждой. Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света (8.00–20.00) при температуре 22 ± 2 °C.

Метод моделирования психической травмы.

Под психической травмой понимается сильное, непродолжительное воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других и формированию соматических нарушений (МКБ-10, 1993). Психическую травму моделировали стрессующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [10]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 20–22 животных помещали в террариум (размеры $1,2 \times 0,7 \times 1$ м) к тигровому питону. Питон удушал и заглатывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. В ходе эксперимента регистрировали поведение крыс-жертв (локомоцию, обнюхивание, движение на месте, вертикальную стойку, груминг, фризинг, покой). После этого крыс забирали из террариума и на протяжении нескольких дней проводили тестирование поведения [11].

Тест закапывания шариков (marble test). Этот тест предложен как модель ОКР, связанного с навязчивыми идеями и действиями [12]. В клетку размером $20 \times 25 \times 17$ см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равномерно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 минут. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на $\frac{2}{3}$. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза.

«Открытое поле». Свободную двигательную активность крыс исследовали в «открытом поле», представляющем собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади «открытого поля» равномерно расположены 16 отверстий (норки) диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля равнялась 100 лк. Во время опыта экспериментальный вольер находился в специальной звукоизолированной комнате. Наблюдение за животным осуществляли с помощью прикладной телевизионной установки ПТУ-28-1-1 [6]. Продолжительность одного опыта составляла 3 минуты. Каждому отдельному элементарному акту присваивался определенный номер (код): 0 — «локомоция» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); 1 — «об-

нюхивание» (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях). Этот акт может осуществляться в позах «сидя», «стоя», которые трудно различимы без потери его основного биологического значения, поэтому при регистрации не разделялся в зависимости от позы, в которой он проявлялся; 2 — «вертикальная стойка» (стойка на задних лапах в центре «открытого поля»); 3 — груминг (все разновидности этой реакции); 4 — «неподвижность» (покой, сидение, визуально определяемая неподвижность животного обычно в позе «сидя» с подогнутыми конечностями и сгорбленной спиной); 5 — «движение на месте» (изменение координат головы и корпуса в пределах условной окружности, центром которой являются задние конечности животного, координаты которых существенно не меняются. Достигается переступанием передних конечностей при опоре на задние); 6 — «заглядывание в норку» (норковый рефлекс); 7 — «стойка на стенку» (вертикальная стойка на задних лапах с упором передними на стенку вольера). Полученные данные обрабатывали математически с использованием персонального компьютера.

Тест «чужак–резидент». Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, постоянно находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака). Регистрируют число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс [17]. Изучение внутривидового взаимодействия производили в тесте «чужак–резидент» следующим образом. Подопытное животное — «резидент» в течение 1 ч находилось в клетке размером $20 \times 36 \times 20$ см, после чего к нему подсаживали на 5 минут второе животное — «чужака». «Чужаками» являлись крысы-самцы массой 170–180 г, то есть заведомо меньших размеров, чем «резиденты», что создавало условия для зоосоциального доминирования последних. В процессе 5-минутного совместного пребывания «резидента» и «чужака», помещаемого в клетку только на время опыта, регистрировали этограмму поведения «резидента» — общее число, последовательность и длительность всех элементарных актов и поз, образующих внутривидовую общительность, агрессию, защиту и индивидуальное поведение. Общительность включала в себя следующие дискретные акты: приближение, следование за партнером, обнюхивание партнера, груминг загривка или тела, наползание или подползание под партнера. Агрессия проявлялась в виде вертикальных или боковых стоек (угроза) или атаки. Социальная пассивность выражалась различными актами индивидуального поведения: локомоцией, обнюхиванием, аутогрумингом, движениями на месте, вертикальными стойками, неподвижностью.

Приподнятый крестообразный лабиринт. Поведение крыс исследовали в установке, представлявшей приподнятый крестообразный лабиринт,

который состоял из двух открытых рукавов размером 50 × 10 см и двух закрытых рукавов размером 50 × 10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга [1]. Высота над полом — 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания с платформы в открытых рукавах и выгладывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 минут.

Фармакологические вещества, используемые для анализа. В работе был использован грелин крысиный (Ghrelin rat, Sigma Cat. No. 1465 Tocris, England), разведенный в дистиллированной воде 1 мг/мл, который вводили интраназально в дозе 20 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю) при помощи стандартной микропипетки в течение 7 дней после стрессорного воздействия. В качестве контроля использовали введение 0,9 % раствора NaCl (физиологического раствора) в эквивалентных объемах. Первое введение препаратов осуществляли через 2 часа после действия стрессогена, поведение тестировали через 30–40 мин после последнего его введения.

Статистические методы анализа. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS Sigma Stat 3,0, GraphPad Prism 6 с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела–Уоллиса для сравнения групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных применяли такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В тесте «закапывание шариков» число закопанных шариков в группе интактных животных со-

ставляло $7,4 \pm 1,6$. После действия стресса и курсового введения 0,9 % раствора NaCl в течение 7 дней (группа активного контроля) наблюдали достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа закопанных шариков до $13,2 \pm 2,4$ в сравнении с интактным контролем до стресса. Напротив, после стрессорного воздействия и курсового интраназального введения грелина не наблюдали увеличения числа закопанных шариков ($9,3 \pm 1,7$) по сравнению с интактным контролем до стрессорного воздействия. Следовательно, грелин при курсовом введении нормализовал показатели закапывания шариков, повышенные при стрессорном воздействии.

В приподнятом крестообразном лабиринте оценивали анксиолитические либо анксиогенные свойства грелина, который вводили интраназально в течение 7 дней ежедневно 1 раз в сутки, начиная со дня стрессорного воздействия. Регистрировали время нахождения в светлых, темных рукавах, число свешиваний с платформы, число актов груминга и число перебежек из рукава в рукав. В группе крыс, не подвергавшихся стрессу и не получавших препараты (интактный контроль), время нахождения в светлом рукаве составило $92,1 \pm 21,0$ с, число свешиваний — $5,8 \pm 1,1$ акта, число перебежек по рукавам — $5,1 \pm 1,2$, число актов груминга — $0,5 \pm 0,5$. В группе стрессированных животных (экспозиция с питоном), получавших интраназально физиологический раствор, время нахождения в светлых рукавах составило $68,3 \pm 43,2$ с, число свешиваний с платформы — $1,3 \pm 0,5$ акта, число перебежек из рукава в рукав — $1,6 \pm 0,5$, число актов груминга — $0,1 \pm 0,1$. Следовательно, процедура стрессирования у контрольных животных приводила к умеренному анксиогенному эффекту, что сопровождалось снижением показателей пребывания в светлых рукавах лабиринта, числа свешиваний с платформы, числа перебежек из рукава в рукав и числа актов груминга. Наконец, в группе стрессированных животных, получавших интраназально грелин в дозе 20 мкг в 20 мкл, показатели были следующие: время нахождения в светлом рукаве составило $67,7 \pm 17,4$ с, число свешиваний — $3,6 \pm 0,7$, число перебежек из рукава в рукав — $7,0 \pm 1,8$, число актов груминга — $1,1 \pm 0,4$ (табл. 1).

■ Таблица 1. Оценка уровня тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Показатель	Интактные животные (интактный контроль)	0,9 % раствор NaCl, 7 дней после стресса	Грелин 20 мкг в 20 мкл, 7 дней после стресса
Время в светлом рукаве, с	$92,1 \pm 21,0$	$68,3 \pm 43,2^*$	$67,7 \pm 17,4^*$
Число свешиваний	$5,8 \pm 1,1$	$1,3 \pm 0,5^*$	$3,6 \pm 0,7^{\#}$
Число перебежек из рукава в рукав	$5,1 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,5^*$	$7,0 \pm 1,8^{\#}$
Число актов «груминг»	$0,5 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,4^{\#}$

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ в сравнении с интактным контролем; # $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9 % раствор NaCl после стресса)

■ Таблица 2. Оценка эмоционального, двигательного и исследовательского поведения в «открытом поле» после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Показатель	Интактные животные (интактный контроль)	0,9 % раствор NaCl, 7 дней после стресса	Грелин 20 мкг в 20 мкл, 7 дней после стресса
Груминг	2,6 ± 1,3	4,5 ± 2,5*	2,8 ± 1,0 [#]
Число пересеченных секторов	50,8 ± 7,1	50,6 ± 3,8	24,2 ± 3,3**
Движение в секторе	4,8 ± 0,9	2,6 ± 0,7*	8,0 ± 1,5**
Принюхивание	7,5 ± 1,1	2,8 ± 0,8	9,7 ± 1,1 [#]
Замирание	1,3 ± 0,6	0,5 ± 0,3	9,8 ± 0,9**
Стойки	4,5 ± 2,4	0,5 ± 0,2*	1,6 ± 0,9**
Стойки с упором	7,5 ± 1,8	6,5 ± 1,0	5,1 ± 0,8
Заглядывание в норки	7,5 ± 1,5	15,0 ± 1,0*	6,2 ± 1,7*
Болюсы дефекации	3,6 ± 1,4	1,6 ± 0,6*	2,0 ± 0,7

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем; [#] $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (0,9 % раствор NaCl 7 дней после стресса)

Следовательно, интраназально вводимый грелин 20 мкг в 20 мкл, не влияя на время в открытых рукавах лабиринта, увеличивал число свешиваний с краев платформы, число перебежек из рукава в рукав и актов груминга у крыс после стресса в сравнении с крысами, получавшими 0,9 % раствор NaCl после стресса. Это можно трактовать как мягкий анксиолитический эффект.

В тесте «открытое поле» исследовали свободную двигательную активность и эмоциональность животных. В группе крыс, не подвергавшихся стрессу и не получавших препараты (интактный контроль), число пересеченных секторов составляло 50,8 ± 7,1, число заглядываний в норки — 7,5 ± 1,5, число принюхиваний — 7,5 ± 1,1, число актов груминга — 2,6 ± 1,3, число вертикальных стоек — 4,5 ± 2,4, число стоек с упором на стенку — 7,5 ± 1,8, число болюсов дефекации — 3,6 ± 1,4. В группе крыс, подвергнутых стрессированию и получавших физиологический раствор интраназально (активный контроль), число пересеченных секторов составляло 50,6 ± 3,8, число заглядываний в норки — 15,0 ± 1,0, число принюхиваний — 2,8 ± 0,8, число актов груминга — 4,5 ± 2,5, число стоек с упором — 6,5 ± 1,0, число вертикальных стоек — 0,5 ± 0,2, число болюсов дефекации — 1,6 ± 0,6. Следовательно, острый психогенный стресс у контрольных крыс не меняет двигательную активность (число пересеченных квадратов, движение в секторе, стойки с упором), но вдвое повышает исследовательскую активность (норковый рефлекс) и число актов груминга, снижая при этом показатель эмоциональности (табл. 2).

В группе стрессированных животных, которые получали интраназально грелин, число пересеченных секторов составило 24,2 ± 3,3, число заглядываний в норки — 6,2 ± 1,7 акта, число принюхиваний — 9,7 ± 1,1, число актов груминга — 2,8 ± 1,0, число стоек с упором — 5,1 ± 0,8, число вертикальных стоек — 1,6 ± 0,9, число болюсов дефекации — 2,0 ± 0,7. Следовательно, грелин 20 мкг в 20 мкл, вводимый интраназально, оказывал депримирующее действие у крыс после стресса и восстанавливал исследовательскую активность (норковый рефлекс), число груминга при высоких значениях показателя «замирание», свидетельствующего о сохранении реакции страха.

В тесте «чужак – резидент» определяли коммуникативные поведенческие акты, проявления агрессии, а также общее число двигательных актов. В группе контрольных крыс, не подвергавшихся действию стресса и не получавших физиологический раствор интраназально (интактный контроль), число актов коммуникации составило 12,1 ± 3,2 актов, актов агрессии не наблюдали. В группе стрессированных животных, получавших интраназально физиологический раствор (активный контроль), число актов коммуникации составило 10,8 ± 1,0 актов, актов агрессии не наблюдали. Следовательно, стрессирование крыс помещением в клетку с питоном существенно не влияло на структуру поведения агрессии/защиты, за исключением умеренного снижения вертикального компонента двигательной активности (табл. 3).

■ Таблица 3. Оценка уровня агрессивности, защитного поведения и коммуникабельности в тесте «чужак – резидент» после предъявления витального стрессорного воздействия у крыс

Показатель	Интактные животные (интактный контроль)	0,9 % раствор NaCl, 7 дней после стресса	Грелин 20 мкг в 20 мкл, 7 дней после стресса
Груминг	2,5 ± 0,8	2,1 ± 1,4	0,6 ± 0,3**
Замирание	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,3	4,7 ± 1,4**
Стойка	12,8 ± 3,5	7,8 ± 2,7	5,5 ± 1,5*
Коммуникация	12,1 ± 3,2	10,8 ± 1,0	9,3 ± 0,9
Агрессия	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1**

Примечание: * $p \leq 0,05$ в сравнении с интактным контролем; [#] $p \leq 0,05$ в сравнении с активным контролем (7 дней 0,9 % раствор NaCl после стресса)

В группе стрессированных животных, получавших грелин, число актов коммуникации составило $9,3 \pm 0,9$, число актов агрессии — $0,1 \pm 0,1$. Следовательно у крыс, перенесших стрессогенную ситуацию, грелин почти вдвое уменьшал вертикальную двигательную активность и число актов груминга, при этом показатели коммуникативности не менялись, а компоненты агрессивного поведения возрастали. Это указывает на отсутствие у грелина типичных анксиолитических свойств, наличие седативного действия на двигательную активность.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе определена роль системы грелина в механизме эмоционального поведения не только после стресса социальной изоляции, но и у животных с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР). ПТСР моделировали экспозицией группы крыс с питоном — питон удушал и заглатывал одну из крыс. Это запускало механизм острого психогенного стресса, который со временем (обычно в течение недели и более) не только не проходил, но и усиливался. Именно поэтому мы рассматриваем данную модель как модель ПТСР у крыс [11]. Показано, что препарат грелин при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия снижал общую активность животных (депримирующее действие), обладал мягким и не типичным анксиолитическим действием и незначительно растормаживал агрессивное поведение. Это выразилось в изменении параметров поведения в батарее поведенческих тестов. В приподнятом крестообразном лабиринте процедура стрессирования у контрольных животных вызывала умеренный анксиогенный эффект, что сопровождалось снижением показателей пребывания в светлых рукавах лабиринта, числа свешиваний с платформы, числа перебежек из рукава в рукав и числа актов груминга. Курс введения грелина у крыс после стресса, не влияя на время в открытых рукавах лабиринта, увеличивал число свешиваний, число переходов и актов «груминг» у крыс с ПТСР в сравнении с крысами, получавшими 7 дней 0,9 % раствор NaCl после стресса. Это можно трактовать как мягкий, но не типичный анксиолитический эффект. В «открытом поле» показано, что острый психогенный стресс у крыс не менял двигательную активность (число пересеченных квадратов, движение в секторе, стойки с упором), но вдвое повышал исследовательскую активность (норковый рефлекс) и число актов груминга. Грелин при курсовом введении оказывал депримирующее действие у крыс с ПТСР и восстанавливал исследовательскую активность (норковый рефлекс). В тесте «чужак-резидент» показано, что стрессирование крыс путем помещения в клетку с питоном существенно не влияло на структуру поведения агрес-

сии/защиты. У крыс после стресса грелин почти вдвое уменьшал вертикальную двигательную активность и число актов груминга, при этом показатели коммуникативности не менялись, а компоненты агрессивного поведения возрастали. Это указывает на отсутствие у грелина типичных анксиолитических свойств, но показывает наличие седативного действия на двигательную активность. Грелин также растормаживал проявление агрессии у стрессированных крыс.

Это во многом согласуется с литературными данными. При исследовании эмоционального поведения алкоголизованных крыс нами было установлено, что грелин обладает модулирующим действием на эмоциональное и исследовательское поведение [1, 8]. Ранее было найдено, что нейропептиды кортиколиберин (КРГ), субстанция Р, орексин, алапид и другие также способны модулировать данные формы поведения [13, 14]. При этом каждая пептидергическая система имеет свои особенности действия на эмоционально-мотивационную и когнитивную сферы [12]. В то же время грелин 20 мкг в 20 мкл интраназально, напротив, снижал коммуникативное поведение и проявления агрессии. Как сам грелин, так и его антагонист [D-Lys³]-GHRP-6 снижали исследовательскую активность в тесте «открытое поле» [4].

Полученные данные укладываются в современные представления о направленности действия грелина. В частности, грелин активирует преимущественно мотивационные аспекты потребления пищи, связанные с повышением аппетита, включая поведенческие реакции, которые предшествуют приему пищи. После введения грелина (и орексинов) системно или в желудочки мозга у грызунов увеличивается число подходов к кормушке, активируется деятельность по запасанию пищи, интенсифицируются ожидание пищевого подкрепления, пищевое предпочтение и пищевая мотивация [20]. В то же время прямых данных о влиянии грелина на эмоциональное поведение и исследовательское поведение при проведении стандартных тестов («открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», плавательный тест отчаяния Порсолта, «чужак-резидент»), обычно используемых для оценки анксиолитического (транквилизирующего) действия препаратов, в доступной литературе не отмечено. Поэтому полученные нами данные об участии грелиновой системы в организации и контроле эмоционального и исследовательского поведения открывают определенные перспективы для рассмотрения грелина и его аналогов в качестве возможных корректоров эмоционально-мотивационной и когнитивной сфер [9, 10]. Речь идет не только о пищевом поведении, где эффекты грелина описаны (грелин не только инициирует прием пищи, но и повышает мотивационное поведение и достижение пищевого подкрепления), но и о регуляции внутривидового поведения (агрессия, коммуника-

тивное поведение), исследовательского поведения, а также реакций на введение психотропных веществ [4, 24, 29].

В настоящей работе показано также, что грелин при интраназальном курсовом (7 дней) введении после предъявления витального стрессорного воздействия, обладая анксиолитическим действием, снижает повышенное компульсивное поведение, вызванное психотравмирующим воздействием переживания гибели партнера. При введении грелина наблюдали снижение числа закопанных шариков в сравнении с группой животных, которым интраназально в течение 7 дней вводили 0,9 % раствор NaCl после предъявления витального стрессорного воздействия. Следовательно, снижение тревожности при курсовом введении грелина сопровождается снижением числа закопанных шариков, при этом растормаживается агрессивное поведение.

Как отмечалось, ОКР интерпретируется прежде всего как тревожное состояние, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги [31]. В нашем случае эта направленность выражается в закапывании шариков. Тест «закапывание шариков» применяется для исследования выраженности обсессивно-компульсивного (ОКР-подобного) поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [7, 16, 27], поскольку данный тест отвечает соответствующим критериям моделей психопатологий, которые в англоязычной литературе описываются как *predictive* и *face validity*, то есть дают импульс для развития и проявляются в этом развитии или в данном случае поведенческой симптоматикой. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [27]. Эффекты грелина и его аналогов на поведение в тесте закапывания шариков у крыс ранее не изучали. Подобный эффект вызывают у мышей и крыс анксиолитики, антидепрессанты и нейролептики в малых дозах [19].

Как известно, компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [16]. Аддикция определяется как повторяющееся, навязчивое влечение, которое сопровождается нарушением функционирования подкрепляющих систем головного мозга. Заболевание прогрессирует даже от случайного употребления наркотических средств (игровых эпизодов) до навязчивого патологического пристрастия, что сопровождается переходом от положительного подкрепления к отрицательному, проявляемому синдромом абстиненции, или лишения [26]. В течение нескольких десятилетий среди концепций, объясняющих механизмы зави-

симостей, доминировали те, которые в большей степени рассматривали механизмы положительного подкрепления при формировании и реализации аддиктивного поведения, игнорируя механизмы отрицательного подкрепления. Однако более поздние работы были направлены на анализ отрицательных механизмов подкрепления, связанных с избеганием отрицательного эмоционального состояния, которое наблюдается на стадиях озабоченность/ожидание и синдром отмены/отрицательный аффект [12, 14, 26]. Активация системы отрицательного подкрепления непосредственно связана с состоянием организма, которое наблюдается при абстинентном синдроме. Мозговым субстратом синдрома отмены («темная сторона» наркомании по Дж. Кообу [26]) служат структуры системы расширенной миндалины и стресс-зависимые системы головного мозга, включая системы с участием кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и норадреналина. Изменения, сопровождающиеся снижением функции награды при синдроме отмены, в дальнейшем сохраняются в форме состояния облегчения, или успокоения [5, 26], которое формирует высокий уровень мотивационного возбуждения для повторного употребления наркотиков. «Темная сторона» наркомании включает постоянное и длительное изменение активности нервных цепей, опосредующих мотивационные эффекты избегания. В отличие от системы награды ее можно условно обозначить системой «антинаграды» [26]. В качестве морфологического субстрата негативных эффектов в отношении награды, то есть системы «антинаграды», можно представить систему структур расширенной миндалины. Расширенная миндалина состоит из ядра ложа конечной полоски, центрального ядра миндалины и медиальной зоны прилежащего ядра (раковина прилежащего ядра). У каждой из этих областей есть как общие черты, так и индивидуальные цитоархитектонические особенности [12, 26].

Грелиновая система является важным компонентом реакции на витальный стресс, которая опосредуется, по-видимому, через КРГ систему головного мозга. Исследования показали ключевую роль грелина в физиологической реакции мозга на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции — это КРГ-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует кортиколибериновые нейроны у мышей. Периферическое или внутрижелудочковое введение грелина значительно активировало *c-fos*-маркер клеточной активации в КРГ-продуцирующих нейронах. Кроме того, грелин повышал экспрессию гена КРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [18]. Существует мнение о родстве между грелином и кортиколиберином, поскольку грелиновые рецепторы были найдены в паравентрикулярном ядре — основном источнике кортиколиберина и в ядре Вестфа-

ля – Эдингера (Якубовича) — месте экспрессии урокортина [30].

Таким образом, грелин и его аналоги могут потенциально рассматриваться как корректоры вызванных витальным стрессом тревожных расстройств обсессивно-компульсивного характера. Также они могут рассматриваться как корректоры эмоционального поведения, мотивационных девиаций и нарушений когнитивной сферы. Использование интраназального введения грелина и его аналогов в клинике позволит применять малые дозы веществ и этим снижать их возможные токсические эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетов М.И., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., и др. Хроническая алкоголизация и уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге крыс // Трансляционная медицина. – 2013. – № 3(20). – С. 85–90. [Ajrapetov MI, Sekste EA, Bychkov ER, et al. Hronicheskaya alkogolizatsii i uroven' ehkspressii mRNK grelinovogo receptora v mozge kryс. *Translyacionnaya medicina*. 2013;3(20):85-90. (In Russ.)]
2. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Антагонист рецепторов грелина [d-lys³]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 27–33. [Vinogradov PM, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Antagonist receptorov grelina [d-lys³]-GHRP-6 snizhaet ehkspressiyu uslovnoy reakcii predpochteniya mesta ehhtanola u kryс *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(2):27-33. (In Russ.)]
3. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Хохлов П.П., и др. Условно подкрепляющие свойства грелина и его антагонистов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13 (Спецвыпуск). – С. 26–27. [Vinogradov PM, Tissen IYu, Hohlov PP, et al. Uslovno podkreplyayushchie svojstva grelina i ego antagonistov. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(Suppl.):26-27. (In Russ.)]
4. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Хохлов П.П., и др. Участие грелина в организации эмоционального и исследовательского поведения у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13 (Спецвыпуск). – С. 28–29. [Vinogradov PM, Tissen IYu, Hohlov PP, et al. Uchastie grelina v organizatsii ehemocional'nogo i issledovatel'skogo povedeniya u kryс. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(Suppl.):28-29. (In Russ.)]
5. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Букин А.А., и др. Нейропептиды (грелин, орексин, кортиколиберин) при введении в центральное ядро миндалины действуют на подкрепляющие свойства аддитивных средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13 (Спецвыпуск). – С. 95–97. [Lebedev AA, Shumilov EG, Bukinich AA, et al. Nejropeptidy (grelin, oreksin, kortikoliberin) pri wedenii v central'noe yadro mindaliny dejstvuyut na podkreplyayushchie svojstva additivnyh sredstv. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;13(Suppl.):95-97. (In Russ.)]
6. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р., и др. Антагонист рецепторов кортиколиберина астрессин снимает тревожно-фобические состояния у крыс, выращенных в социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 4. – С. 24–31. [Lebedev AA, Pshenichnaya AG, Bychkov ER, et al. Antagonist receptorov kortikoliberina astressin snimaet trevozhno-fobicheskie sostoyaniya u kryс, vyrashchennyh v social'noj izolyacii. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(4):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF14424-31.
7. Лебедев А.А., Якушина Н.Д., Пшеничная А.Г., Бычков Е.Р. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддитивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // Наркология. – 2017. – Т. 16. – № 1(181). – С. 32–38. [Lebedev AA, Yakushina ND, Pshenichnaya AG, et al. Modelirovanie obsessivno-kompul'sivnogo i additivnogo igrovogo povedeniya u kryс wedeniem fenamina v teste zakapyvaniya sharikov. *Narkologiya*. 2017;16(1):32-38. (In Russ.)]
8. Хохлов П.П., Бычков Е.Р., Роик Р.О., и др. Поиск маркеров алкоголизации среди производных грелина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 2. – С. 36–40. [Hohlov PP, Bychkov ER, Roik RO, et al. Poisk markerov alkogolizatsii sredi proizvodnyh grelina. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;11(2):36-40. (In Russ.)]
9. Хохлов П.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Динамика содержания дезацелированной формы грелина в сыворотке крови крыс при хронической алкоголизации: поиск маркеров алкоголизации в исследовании с малыми выборками и разными методами статистической обработки // Наркология. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 23–28. [Hohlov PP, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Dinamika sodержaniya dezacilirovannoy formy grelina v syvorotke krovi kryс pri hronicheskoy alkogolizatsii: poisk markerov alkogolizatsii v issledovanii s malymi vyborkami i raznymi metodami statisticheskoy obrabotki. *Narkologiya*. 2014;13(3):23-28. (In Russ.)]
10. Цикунов С.Г., Пятибрат Е.Д., Гордиенко А.В., и др. Особенности изменения спектра липидов в отдаленном периоде витального стресса в эксперименте на животных и у людей // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – № 2. – С. 155–160. [Cikunov SG, Pyatibrat ED, Gordienko AV, et al. Osobennosti izmeneniya spektra lipidov v otdalennom periode vital'nogo stressa v ehksperimente na zhivotnyh i u lyudej. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo un-ta*. 2012(2):155-160. (In Russ.)]
11. Цикунов С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г., и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141. – № 5. – С. 575–578. [Cikunov SG, Klyueva NN, Kusov AG, et al. Izmenenie lipidnogo spektra syvorotki krovi i pecheni kryс, vyzvanное tyazhelej psihogennoj travmoj. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2006;141(5):575-578. (In Russ.)]

12. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины крысы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 2. – С. 180–188. [Shabanov PD, Lebedev AA. Ugnetenie samostimulyatsii lateralnogo gipotalamusa opiatami i opioidami, vvodimyimi v tsentralnoe yadro mindaliny u krysy. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2011;97(2):180-188. (In Russ.)]
13. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Система регуляторных пептидов (CRF, орексин, грелин), стресс и зависимость // Научные труды IV Съезда физиологов СНГ 2014. – С. 38. [Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Sistema regulatorynyh peptidov (SRF, oreksin, grelin), stress i zavisimost'. In: *Nauchnye trudy IV S'ezda fiziologov SNG*. 2014:38. (In Russ.)]
14. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб.: Лань, 2002. – 208 с. [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov SK. Dofamin i podkreplyayushchie sistemy mozga. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 208 p. (In Russ.)]
15. 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 // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 5. – С. 63–64. [Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI, Roik RO. Neiropeptidy grelin i oreksin uchastvuyut v podkreplyayushchih ehffektah psihoaktivnyh veshchestv raznogo mekhanizma dejstviya // *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(5):63-64. (In Russ.)]
16. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Влияние фенамина на поведенческие компоненты обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения в тесте закапывания шариков у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 46–52. [Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Vliyanie fenamina na povedencheskie komponenty obsessivno-kompul'sivnogo i addiktivnogo igrovogo povedeniya v teste zakapyvaniya sharikov u krysy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):46-52. (In Russ.)]. doi: 10.17816/RCF14346-52.
17. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. – СПб., 2006. – 202 с. [Shabanov PD, Rusanovskii VV, Lebedev AA. Zoosocial behavior of mammals. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2006. 202 p. (In Russ.)]
18. Cabral A, et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents. *PLoS One*. 2012;7(2): e31462. doi: 10.1371/journal.pone.0031462.
19. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:233-42. doi: 10.2147/NDT.S3149.
20. Dickson SL, et al. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neurosci*. 1993;53:303-306. doi: 10.1016/0306-4522(93)90197-N.
21. Gnanapavan S, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2002;87:2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739.
22. Holsen LM, et al. Abnormal relationships between the neural response to high- and low-calorie foods and endogenous acylated ghrelin in women with active and weight-recovered anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2014;223:94-103. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.015.
23. Jerlhag E, et al. 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.
24. Khokhlov PP, Bychkov ER, Lebedev A, Shabanov PD. Ghrelin and steroid hormones in serum of the chronically alcoholized rats. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(S2):552. doi: 10.1016/S0924-977X(13)70878-2.
25. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-660. doi: 10.1038/45230.
26. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(10):32-41. doi: 10.1055/s-0029-1216356.
27. Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res*. 2013;91(12):1628-1638. doi: 10.1002/jnr.23286.
28. Patterson ZR, et al. 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.
29. Shabanov PD, Airapetov MI, Sekste EA, et al. Serum unacylated ghrelin concentrations and expression of GHSR mRNA in the rat brain structures after chronic alcoholization and ethanol withdrawal. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(S2): S653. doi: 10.1016/S0924-977X(14)71050-8.
30. Ueberberg B, et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Hormone Metabol Res*. 2009;41:814-821. doi: 10.1055/s-0029-1233462.
31. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *Biomed J*. 2014;348:2183. doi: 10.1136/bmj.g2183.

◆ Информация об авторах

Наталья Дмитриевна Якушина — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Natalia D. Yakushina — Post-graduate Student, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.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.

Анна Геннадиевна Пшеничная — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.ru.

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: bychkov@mail.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.

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.

Anna G. Pshenichnaya — Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru.

Eugenii R. Bychkov — PhD (Biochemistry), Leading Researcher, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.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.

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.