

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192189-202>
УДК 616-092.9

Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переедание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс



© А.А. Лебедев, А.Р. Москалев, М.Е. Абросимов, Э.А. Ветлугин, А.Г. Пшеничная, В.А. Лебедев, Н.Р. Евдокимова, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Хронический стресс социальной изоляции связан с повышенным риском психических заболеваний, таких как атипичная депрессия, и обычно сопровождается гиперфагией и увеличением массы тела. Ранее нами показано, что антагонист NPY Y1R BMS193885 снижает условную реакцию предпочтения места этанола. Предполагается участие рецепторов NPY в нехимических формах зависимости.

Цель настоящей работы — анализ действия антагониста нейропептида Y BMS193885 на эмоциональные реакции и элементы компульсивного переедания у крыс, вызванные выращиванием в социальной изоляции.

Методы. В работе использовали тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», тест принудительного плавания Порсолта, «чужак – резидент» и методы регистрации условных пищевых рефлексов.

Результаты. У крыс, выращенных в изоляции, повышалась двигательная активность, уровень депрессивности и негативной эмоциональности. После интраназального введения BMS193885 у крыс, выращенных в изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе, высокая двигательная активность сохранялась, но повышалась исследовательская активность. На 6-й неделе жизни у животных, выращенных в изоляции, наблюдалось увеличение массы тела. К 9-й неделе масса тела у крыс, выращенных в изоляции, была значительно выше, чем у животных, выращенных в сообществе ($p \leq 0,05$). Интраназальное введение 20 мкг BMS193885 в течение 1 нед. вызывало снижение потребления пищи относительно контроля (0,9 % раствора NaCl) у обеих групп животных ($p \leq 0,05$). Животные, выращенные в изоляции, начинали потреблять то же количество пищи, как и животные, выращенные в сообществе после введения 0,9 % раствора NaCl. При этом у животных, выращенных в изоляции, наблюдались элементы компульсивного переедания при исследовании условного пищевого рефлекса у сытых крыс, которые не проявлялись после 1 нед. интраназального введения 20 мкг BMS193885.

Выводы. Полученные данные доказывают, что крыс, выращенных в изоляции, можно рассматривать как потенциальную модель для компульсивного переедания, основы для метаболического дисбаланса, вызванного индивидуальным содержанием у грызунов. Эти соображения имеют особое значение при оценке эффективности лекарств, диеты или других вмешательств в отношении метаболического здоровья и депрессивных расстройств.

Ключевые слова: нейропептид Y; BMS193885; орексигенные пептиды; эмоциональное поведение; социальная изоляция; переедание.

Как цитировать:

Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., Пшеничная А.Г., Лебедев В.А., Евдокимова Н.Р., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переедание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 2. С. 189–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192189-202>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192189-202>

Effect of neuropeptide Y antagonist BMS193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats

© Andrei A. Lebedev, Aleksandr R. Moskalev, Maksim E. Abrosimov, Eduard A. Vetlugin, Anna G. Pshenichnaya, Viktor A. Lebedev, Natalia R. Evdokimova, Eugeny R. Bychkov, Petr D. Shabanov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Chronic stress of social isolation is associated with an increased risk of mental illness, such as atypical depression, and is usually accompanied by hyperphagia and weight gain. We have previously shown that the NPY antagonist Y1R BMS193885 reduces the conditioned place preference of ethanol. The involvement of NPY receptors in non-chemical forms of addiction is assumed.

AIM: Was to analyze the effects of NPY Y1R BMS193885 on emotional responses and elements of binge eating in rats caused by rearing in social isolation.

MATERIALS AND METHODS: We used the tests “open field”, “elevated plus maze”, Porsolt’s forced swimming test, “resident intruder” test and method of conditioned eating test in well-fed rats.

RESULTS: The level of depression, negative emotionality and locomotor activity increased in rats reared in isolation. After intranasal administration of BMS193885 high locomotor activity was maintained, but investigating activity increased in isolated rats. Isolated animals showed an increase in body weight at the 6th week of life. By the 9th week, the body weight of the isolated rats was significantly higher than in animals reared in the community ($p \leq 0.05$). Intranasal administration of 20 μg BMS193885 for 1 week caused a decrease in feed intake in both groups of animals ($p \leq 0.05$). Isolated rats began to consume the same amount of food as animals reared in the community after administration of 0.9% NaCl solution. At the same time, elements of binge eating were observed in the study of the conditioned food test in satiated isolated rats, which did not appear after 1 week of intranasal administration of 20 μg of BMS193885.

CONCLUSIONS: The data obtained prove that rats reared in isolation can be considered as a potential model for binge eating, the basis for metabolic imbalance caused by individual housing in rodents. These considerations are of particular relevance when evaluating the effectiveness of drugs, diet, or other interventions for metabolic health and depressive disorders.

Keywords: neuropeptide Y; BMS193885; orexigenic peptides; emotional behavior; social isolation; overeating.

To cite this article:

Lebedev AA, Moskalev AR, Abrosimov ME, Vetlugin EA, Pshenichnaya AG, Lebedev VA, Evdokimova NR, Bychkov ER, Shabanov PD. Effect of neuropeptide Y antagonist BMS193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):189–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192189-202>

Received: 12.04.2021

Accepted: 22.05.2021

Published: 25.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, хронический стресс социальной изоляции связан с повышенным риском психических заболеваний, таких как атипичная депрессия, и обычно сопровождается гиперфагией и увеличением массы тела [37, 42]. Многочисленные исследования свидетельствуют об увеличении потребления пищи и массы тела как после выращивания в условиях социальной изоляции, так и после изоляции взрослых грызунов [28, 30, 38, 43, 44, 45]. С другой стороны, повторная социализация изолированных крыс приводит к снижению потребления пищи и массы тела [36]. Социальная изоляция может изменять психоэмоциональный статус у животных и вызывать нарушения в нейромедиаторных системах мозга, в становлении нейроэндокринных взаимодействий, что ведет в дальнейшем к стойкой модификации нейроэндокринных, иммунных и висцеральных реакций [1, 2, 33, 35, 40]. У грызунов в результате социальной изоляции в онтогенезе развивается так называемый синдром социальной изоляции, который выражается в повышении реактивности подкрепляющих систем мозга, гиперактивности и повышенной агрессивности в сочетании с высоким уровнем депрессивности. При этом социальная изоляция вызывает гиперчувствительность к психоактивным веществам и алкоголю [8, 9, 16, 17, 41].

В настоящей работе мы делаем попытку доказать, что длительный стресс выращивания в условиях социальной изоляции вызывает компульсивное переедание, как форму пищевой зависимости. Синдром социальной изоляции, как было ранее показано в отделе нейрофармакологии, формируется на основе гиперчувствительности эмоциогенных звеньев мозга [6, 7, 10, 11, 20–22]. Последнее приводит к пластическим перестройкам стрессозависимых лимбико-диенцефальных нейронных популяций и создает предпосылки для формирования химических и нехимических форм зависимости [4, 5, 13, 18, 19]. Если уязвимость животных, выращенных в условиях социальной изоляции, в отношении действия алкоголя и психоактивных веществ исследована достаточно широко [8, 9, 13, 50], то нехимические формы зависимости (пищевая, игровая и др.) практически не рассматриваются. Эмоциональное переедание (*compulsive overeating*, *bulimia nervosa*, *binge eating disorder* — BED) лежит в основе нарушений пищевого поведения. BED, в частности, включен в МКБ-10 в качестве нехимической формы зависимости [25].

Известно, что социальная изоляция вызывает изменения в ряде нейромедиаторных систем. У животных после социальной изоляции показано повышение уровня серотонина и нейропептида Y, снижение дофамина, норадреналина, нейростероидов, альфа-меланоцит-стимулирующего гормона и кокаин- и амфетамин-регулируемого пептида (CART) [27, 29, 32, 46, 48, 49]. Однако точные нейрональные механизмы, которые лежат в основе гиперфагии и увеличения массы тела, вызванные социальной

изоляцией, еще не выяснены. Ранее нами были исследованы орексигенные пептиды орексин и грелин у животных, выращенных в изоляции [14, 15]. В настоящее время установлена их тесная взаимосвязь с нейропептидом Y в пищевом и эмоциональном поведении [26].

Нейропептид Y (NPY) относится к орексигенным пептидам гипоталамуса, он участвует в регуляции насыщения, эмоционального состояния, сосудистого тонуса и гастроинтестинальной секреции [3]. NPY, идентифицированный в 1982 г. К. Татемото из экстрактов мозга свиньи, состоит из 36 аминокислот [47]. Пептид принадлежит к семейству панкреатических полипептидов, к которым относится сам панкреатический полипептид (PP), NPY и пептид YY (YY). Сходство последовательностей аминокислот в NPY у различных классов позвоночных позволяет его отнести к одному из самых высококонсервативных в эволюционном плане пептиду [24]. NPY вырабатывается из своего предшественника препронейропептида Y, содержащего 98 аминокислотных остатков. Рецепторы NPY сопряжены с G-белком, активируют близкородственные пептиды NPY, YY и PP и участвуют в регуляции аппетита, циркадного ритма и тревоги [39]. Существует 5 типов рецепторов, обозначаемых Y-1, Y-2, Y-4, Y-5, Y-6, они кодируются разными генами и могут служить терапевтическими мишенями для снижения ожирения и других расстройств [34].

NPY обладает выраженным анксиолитическим, антидепрессантным и противосудорожным эффектами [31, 50]. Он вырабатывается в разных структурах мозга, включая гипоталамус, и выполняет ряд функций: увеличение потребления пищи и накопление энергии в виде жира, снижение тревоги и стресса, уменьшение восприятия боли, регуляция циркадного ритма, снижение потребления алкоголя, снижение артериального давления и контроль эпилептических припадков. Пептид также продуцируется нейронами симпатической нервной системы и служит вазоконстриктором, а также вызывает рост жировой ткани [3]. Ранее нами показано, что антагонист NPY Y1R BMS193885 снижает условную реакцию предпочтения места этанола [12]. Можно предположить действие NPY Y1R BMS193885 на нехимические формы зависимости, в частности, на пищевую зависимость.

Цель настоящей работы — анализ действия NPY Y1R BMS193885 на эмоциональные реакции и элементы компульсивного переедания у крыс, вызванные выращиванием в социальной изоляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выращивание животных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции

В работе были использованы 79 половозрелых крыс-самцов линии Вистар, выращенных в условиях вивария (в сообществе или в одиночных клетках).

Предварительно беременных крыс массой 220–240 г получали из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света (8.00–20.00) при температуре 22 ± 2 °C. Пометы крысят отсаживали от матерей на 21-й день жизни. Самцов случайным образом делили на две экспериментальные группы. Крыс одной группы ($n = 37$) рассаживали в индивидуальные пластмассовые клетки размером $40 \times 30 \times 25$ см (социальная изоляция). Крыс второй, контрольной группы, ($n = 42$) содержали по 6–8 особей в клетке ($53 \times 32 \times 19$ см). С 73-го дня жизни крыс последовательно (с перерывами 24–48 ч) тестировали в ряде поведенческих методик, предварительно за 15 мин до тестирования интраназально вводили исследуемые вещества. После каждого опыта крыс, выращенных в изоляции, помещали в свои индивидуальные клетки.

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт».

Поведение крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в открытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Тест «открытое поле». Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытое 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 (норок), диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля равнялась 100 лк. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. На основании поведенческого атласа для грызунов выбирался ряд элементарных двигательных актов и поз, совокупность которых характеризует целостное поведение в «открытом поле». Исходя из требований регистрации и математической обработки, каждому отдельному элементарному акту присваивали определенный номер (код): 0 — «локомоция» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); 1 — «обнюхивание» (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 разде-

лся в зависимости от позы, в которой он появлялся); 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 вольтера).

Тест принудительного плавания Порсолта.

Тест вынужденного плавания основан на наблюдении, что у животного при неизбежном плавании в цилиндре с водой наблюдается неподвижная поза (иммобилизация). В этом тесте неподвижность животного интерпретируется как пассивный стресс, депрессии, то есть как поведение отчаяния. Животные помещались в прозрачный цилиндр высотой 0,7 м, наполненный водой, при температуре 25 °C, на 5 мин. Предварительно, за сутки до тестирования каждое животное опускали в сосуд с водой на 5–6 мин для адаптации. В день эксперимента животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть касаться лапами дна. Попадая в воду, животные начинали проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной стрессорной ситуации, но затем оставляли эти попытки и зависали в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания головы над поверхностью воды. Это поведение расценивается как проявление отчаяния, подавленности, депрессивноподобного состояния. Основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния по данному тесту является длительность неподвижности, то есть сумма эпизодов иммобилизации у каждого животного в течение 6 мин наблюдения.

Тест «чужак – резидент». Подопытное животное — «резидент» — в течение часа находилось в клетке размерами $20 \times 36 \times 20$ см, после чего к нему подсаживали на 5 мин второе животное — «чужака». «Чужаками» считались крысы-самцы массой 170–180 г, то есть заведомо меньших размеров, чем «резиденты», что создавало условия для зоосоциального доминирования последних. Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс.

Исследование потребления пищи и элементов пищевой зависимости

У животных при выращивании как в сообществе, так и в изоляции определяли массу тела на 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9-й неделях жизни. У специальных групп животных, выращенных в сообществе и в изоляции, которых не использовали в дальнейшем для изучения поведения, проводили анализ пищевого поведения. Для этого производили измерения веса сухого брикетированного корма перед подачей пищи и через 24 ч после ее подачи у крыс на 10-й неделе жизни, выращенных в сообществе и в изоляции, после одной недели ежедневного интраназального введения 20 мкг BMS193885, разведенного в дистиллированной воде 1 мг/мл. В качестве контроля использовали интраназальное введение 20 мкл 0,9 % раствора NaCl (физиологического раствора).

Элементы пищевой зависимости исследовали у крыс при формировании инструментальных пищевых рефлексов. Для пищевого подкрепления использовали очищенные семена подсолнуха. При пищевой депривации животных содержали в условиях специальной диеты — кормили ежедневно стандартным брикетированным кормом, ограничивая время доступа к пище 4 ч, при свободном доступе к воде. Соответственно, перед каждым тестированием выдерживалась пищевая депривация в течение 20 ч. Крыс, которых содержали в условиях специальной диеты с пищевой депривацией, помещали в камеру с кормушкой в течение 3 дней по 10 мин. После выработки пищевого рефлекса переходили на режим свободного доступа к пище и в течение последующих 4 дней продолжали помещать животных в камеру с кормушкой по 10 мин в день. На 10-й день опыта регистрировали число съеденных семян и число подходов к кормушке.

Фармакологические вещества. Были использованы следующие препараты: конкурентный антагонист Y_1 рецепторов (Y_1R) нейропептида Y BMS193885 (Cat. No. 3242, Tocris, UK), разведенный в дистиллированной воде 1 мг/мл, вводили раствор интраназально в дозе 20 мкг (по 10 мкл в каждую ноздрю) за 15 мин до исследования поведения. В качестве контроля использовали введение 20 мкл 0,9 % раствора NaCl (физиологического раствора). Измерение количества принимаемого корма происходило после 7 дней ежедневного интраназального введения 20 мкг BMS193885, разведенного в дистиллированной воде 1 мг/мл.

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 использовали 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 использовали такие показатели описательной статистики, как среднеарифметическое значение и ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У животных при выращивании как в сообществе, так и в изоляции, определяли массу тела с 3-й по 9-ю неделю жизни. Уже к 1,5 мес. жизни наблюдалась тенденция к увеличению массы тела у животных, выращенных в изоляции ($119,1 \pm 6,1$ г у крыс, выращенных в сообществе, и $130,2 \pm 4,4$ г у крыс, выращенных в изоляции). На 8-й неделе жизни масса тела у крыс, выращенных в сообществе, была значительно ниже, чем у животных, выращенных в изоляции ($p \leq 0,05$) ($211,3 \pm 7,6$ г у крыс, выращенных в сообществе, и $236,1 \pm 8,9$ г у крыс, выращенных в изоляции). На 9-й неделе жизни масса тела у крыс, выращенных в сообществе, была так же значительно ниже, чем у животных, выращенных в изоляции ($p < 0,05$) ($238,4 \pm 11,1$ г у крыс, выращенных в сообществе, и $272,3 \pm 9,4$ г у крыс, выращенных в изоляции) (рис. 1).

У животных, выращенных в сообществе и в изоляции, проводили анализ пищевого поведения: измерение веса корма перед подачей пищи и через 24 ч после ее подачи у крыс на 10-й неделе жизни после одной недели ежедневного интраназального введения BMS193885. В качестве контроля использовали интраназальное введение 20 мкл 0,9 % раствора NaCl. Животные, выращенные в изоляции, в течение суток потребляли достоверно больше брикетированного корма, чем животные, выращенные в сообществе ($p < 0,05$) ($20,1 \pm 0,4$ г — среднее по группе из 9 крыс, выращенных в сообществе, и $26,0 \pm 1,3$ г у крыс, выращенных в изоляции). После одной недели ежедневного интраназального введения 20 мкг BMS193885 у животных, выращенных как в изоляции, так и в сообществе, потребление корма

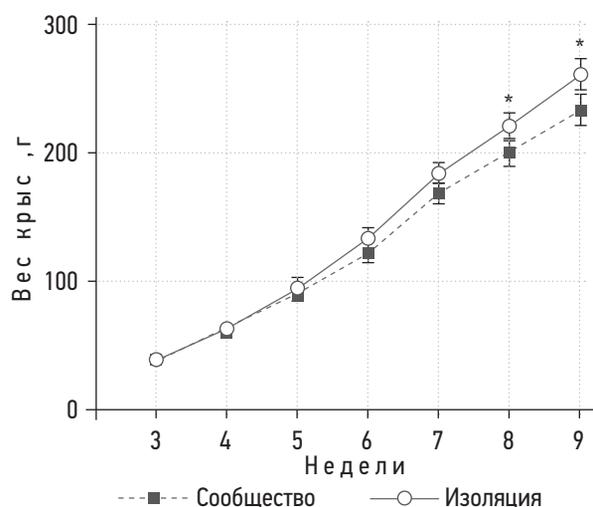


Рис. 1. Динамика увеличения массы тела крыс, выращенных в сообществе и в изоляции. * $p < 0,05$ относительно группы крыс, выращенных в сообществе

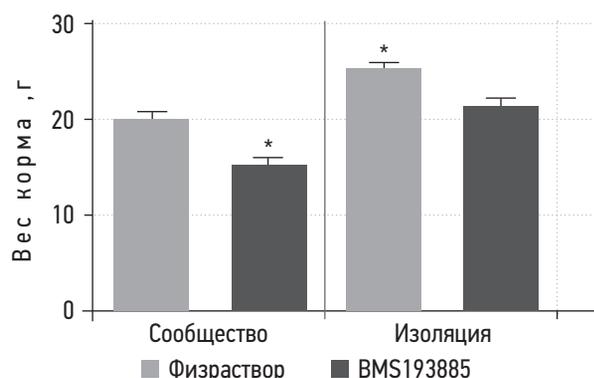


Рис. 2. Суточное потребление пищи у крыс, выращенных в сообществе и в изоляции, после 1 недели ежедневного интраназального введения BMS193885. * $p < 0,05$ относительно группы крыс, выращенных в сообществе, после одной недели ежедневного интраназального введения 0,9 % раствора NaCl

снижалось относительно 0,9 % раствора NaCl ($p < 0,05$) ($16,3 \pm 0,3$ г — среднее по группе из 9 крыс, выращенных в сообществе, и $21,0 \pm 1,8$ г у крыс, выращенных в изоляции). При этом животные, выращенные в изоляции, после недели ежедневного введения BMS193885 потребляли то же количество пищи, как и животные, выращенные в сообществе после недели ежедневного введения 0,9 % раствора NaCl ($20,1 \pm 0,8$ г — среднее по группе из 9 крыс, выращенных в сообществе, и $21,0 \pm 1,8$ г у крыс, выращенных в изоляции) (рис. 2).

У животных, выращенных в сообществе и в изоляции, проводили анализ элементов пищевой зависимости: измерение числа съеденных семян и числа подходов к кормушке при оценке ранее выработанного пищевого инструментального рефлекса у сытых крыс. У крыс, выращенных в изоляции, в камере с кормушкой на 7-й день эксперимента наблюдалось увеличение числа съеденных семян и числа подходов к кормушке по сравнению с животными, выращенными в сообществе ($p < 0,05$). После 1 нед. ежедневного интраназального введения BMS193885 у крыс, выращенных в изоляции, в камере с кормушкой на 7-й день эксперимента не наблюдалось увеличения числа съеденных семян и числа подходов к кормушке по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

В тесте «открытое поле» после интраназального введения BMS193885 у животных, выращенных в сообществе, достоверно снизилось число локомоций ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Условный пищевой рефлекс у сытых крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, в камере с кормушкой на 7-й день эксперимента после 1 недели ежедневного интраназального введения BMS193885 ($M \pm m$)

Показатели	Контрольные крысы (0,9 % NaCl)		После курса введения BMS	
	сообщество	изоляция	сообщество	изоляция
Число съеденных семян	$35,67 \pm 4,53$	$43,35 \pm 3,14^*$	$31,82 \pm 4,56$	$34,76 \pm 5,85$
Число подходов к кормушке	$6,54 \pm 1,49$	$10,62 \pm 3,95^*$	$5,38 \pm 0,47$	$7,34 \pm 2,32$

* $p < 0,05$ относительно группы крыс, выращенных в сообществе после одной недели ежедневного интраназального введения 0,9 % раствора NaCl без введения препарата.

В отношении других паттернов поведения достоверных различий не наблюдалось. После введения BMS193885 у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с изолянтами до введения наблюдалось увеличение числа обнюхиваний, движений на месте, исследования норок и суммы всех актов ($p \leq 0,05$). Для точности исследования регистрировались как время наблюдаемого паттерна за опыт, так и количество актов за опыт. Дополнительно вычислялись число пересеченных квадратов и сумма всех актов за опыт.

Поведение изолянтов в тесте «открытое поле» отличалось от поведения крыс, выращенных в сообществе: увеличивалось число локомоций и болюсов дефекаций ($p < 0,05$), снижалось время груминга ($p < 0,05$). После введения BMS193885 у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе, наблюдалось увеличение числа и времени локомоций, пересеченных квадратов, общего количества актов, а также числа обнюхиваний и исследований норок ($p < 0,05$) (табл. 2).

При исследовании поведения животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после введения BMS193885 у крыс, выращенных в сообществе, не наблюдалось анксиогенного эффекта. Наоборот, наблюдалась тенденция к увеличению времени в открытых рукавах. Для дополнительной интегральной оценки поведения в приподнятом крестообразном лабиринте применяли показатели анксиолитического действия (открытый рукав + свешивание) и анксиогенного действия (закрытый рукав + выглядывание) препарата, которые достоверно не изменялись по сравнению с контрольной группой крыс.

У животных, выращенных в условиях социальной изоляции, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» увеличилось время выглядываний из закрытых рукавов лабиринта. После введения BMS193885 у животных, выращенных в сообществе, количество переходов из рукава в рукав было достоверно ниже, чем у крыс-изолянтов (табл. 3).

В тесте внутривидового взаимодействия «интродер – резидент» у животных, которым интраназально вводили BMS193885, достоверно ($p \leq 0,05$) снижалась вероятность появления паттернов, относящихся к защитному поведению (табл. 4). Ввиду скоротечности

Таблица 2. Поведение животных, выращенных в социальной изоляции, в тесте «открытое поле» после интраназального введения BMS193885 ($M \pm m$)

Паттерн		Контрольные животные		После введения BMS	
		сообщество	изоляция	сообщество	изоляция
Локомоция	<i>n</i>	18,6 ± 3,97	27,80 ± 3,83*	9,60 ± 3,04 [#]	20,60 ± 4,93*
	<i>t</i>	12,25 ± 2,88	14,29 ± 3,23	7,83 ± 2,35	17,40 ± 4,82*
Обнюхивание	<i>n</i>	45,20 ± 3,67	48,00 ± 5,33	49,20 ± 5,82	68,60 ± 6,66* [#]
	<i>t</i>	100,03 ± 13,07	120,32 ± 11,77	105,18 ± 9,22	107,54 ± 5,71
Движение на месте	<i>n</i>	28,4 ± 4,62	28,40 ± 1,29	37,80 ± 2,71	42,00 ± 1,38 [#]
	<i>t</i>	15,55 ± 3,14	20,52 ± 1,29	30,01 ± 4,15	24,33 ± 2,75
Груминг	<i>n</i>	2,59 ± 1,32	0,20 ± 0,18	2,20 ± 1,11	2,20 ± 1,02
	<i>t</i>	30,01 ± 15,31	0,67 ± 0,34*	8,45 ± 3,81	9,21 ± 4,46
Вертикальные стойки	<i>n</i>	1,51 ± 0,77	0,39 ± 0,20	1,47 ± 0,74	2,20 ± 0,58
	<i>t</i>	1,40 ± 0,72	0,45 ± 0,23	1,79 ± 0,91	2,15 ± 0,65
Стойки с упором	<i>n</i>	3,00 ± 0,89	1,80 ± 0,49	2,56 ± 1,30	4,60 ± 1,08
	<i>t</i>	2,88 ± 0,74	2,13 ± 0,73	3,36 ± 1,71	4,30 ± 0,89
Исследование норок	<i>n</i>	3,60 ± 1,29	4,40 ± 1,36	5,00 ± 0,45	11,60 ± 2,11* [#]
	<i>t</i>	8,91 ± 4,06	4,16 ± 1,19	8,79 ± 2,61	14,10 ± 1,35
Фризинг	<i>n</i>	0	0,39 ± 0,20	0	0,78 ± 0,40
	<i>t</i>	0	0,37 ± 0,19	0	1,33 ± 0,68
Покой	<i>n</i>	1,80 ± 0,73	2,29 ± 1,17	1,24 ± 0,63	0
	<i>t</i>	13,48 ± 6,74	32,85 ± 16,76	22,37 ± 11,41	0
Сумма всех актов	<i>n</i>	103,80 ± 6,61	102,40 ± 10,70	108,20 ± 11,98	152,40 ± 14,23* [#]
Пересеченные квадраты		18,40 ± 2,38	25,20 ± 6,42	11,80 ± 3,97	28,60 ± 7,84*
Количество болюсов		1,80 ± 0,20	0,80 ± 0,37*	1,47 ± 0,74	0,48 ± 0,24

* $p \leq 0,05$ относительно группы крыс, выращенных в сообществе; [#] $p \leq 0,05$ относительно группы крыс до введения BMS193885.
Примечание. *n* — количество актов за опыт, *t* — время акта за опыт, с.

Таблица 3. Поведение животных, выращенных в изоляции, в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» после интраназального введения нейропептида Y ($M \pm m$)

Показатель	Контрольные крысы		После введения BMS	
	сообщество	изоляция	сообщество	изоляция
Центр, с	5,82 ± 2,53	9,35 ± 3,02	10,90 ± 5,56	14,85 ± 5,85
Открытый рукав, с	14,77 ± 7,76	13,62 ± 6,95	100,88 ± 51,47	21,06 ± 8,89
Свешивание, <i>n</i>	0	0	0	0
Открытый рукав, с + свешивание, <i>n</i>	14,77 ± 7,76	13,62 ± 6,95	100,88 ± 51,47	21,06 ± 8,89
Закрытый рукав, с	274,38 ± 9,13	247,86 ± 12,78	207,39 ± 48,20	212,04 ± 20,54
Выглядывание, <i>n</i>	5,70 ± 2,91	29,85 ± 8,48*	29,84 ± 15,22	52,06 ± 14,19
Закрытый рукав, с + выглядывание, <i>n</i>	278,8 ± 8,68	277,71 ± 8,18	231,28 ± 50,63	264,10 ± 13,11
Число переходов из рукава в рукав, <i>n</i>	8,00 ± 2,28	13,20 ± 3,54	8,20 ± 3,59	18,40 ± 3,38*

* $p \leq 0,05$ относительно группы крыс, выращенных в сообществе. Примечание. *n* — количество актов за опыт.

Таблица 4. Поведение крыс в тесте «интродер – резидент» после интраназального введения BMS193885 ($M \pm m$)

Поведение		Контрольные животные		После введения BMS	
		сообщество	изоляция	сообщество	изоляция
Индивидуальное поведение	<i>n</i>	48,00 ± 6,04	68,00 ± 4,94*	56,80 ± 5,46	85,00 ± 9,50*
	<i>p</i>	0,767 ± 0,054	0,703 ± 0,009	0,771 ± 0,027	0,729 ± 0,017
Коммуникативное поведение	<i>n</i>	11,80 ± 4,49	28,00 ± 2,51**	16,80 ± 3,17	29,40 ± 4,43*
	<i>p</i>	0,176 ± 0,068	0,288 ± 0,008	0,222 ± 0,029	0,248 ± 0,014
Агрессивное поведение	<i>n</i>	0,39 ± 0,20	0,78 ± 0,40	0	2,18 ± 1,11
	<i>p</i>	0,007 ± 0,004	0,010 ± 0,005	0	0,018 ± 0,009
Защитное поведение	<i>n</i>	3,20 ± 1,28	0,40 ± 0,24*	0,48 ± 0,24	2,35 ± 1,20
	<i>p</i>	0,054 ± 0,020	0,006 ± 0,002*	0,008 ± 0,004	0,019 ± 0,009
Сумма всех актов	<i>n</i>	63,20 ± 7,65	96,60 ± 6,73**	74,00 ± 7,22	117,40 ± 13,80*

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ относительно животных, выращенных в сообществе. *Примечание.* *n* — количество актов, *p* — вероятность.

Таблица 5. Поведение животных в тесте Порсолта после интраназального введения BMS193885 ($M \pm m$)

Паттерн		Контрольные животные		После введения BMS	
		сообщество	изоляция	сообщество	изоляция
Активное плавание	<i>n</i>	33,00 ± 9,73	25,40 ± 7,46	33,80 ± 9,87	27,00 ± 2,94
	<i>t</i>	354,64 ± 67,38	194,74 ± 22,51*	393,76 ± 69,72	229,82 ± 25,22
Пассивное плавание	<i>n</i>	11,40 ± 2,50	50,80 ± 2,06**	9,40 ± 2,42	53,60 ± 13,46**
	<i>t</i>	196,59 ± 82,45	302,02 ± 45,12	171,83 ± 77,12	290,50 ± 7,29
Иммобилизация	<i>n</i>	25,40 ± 9,78	67,20 ± 5,46*	30,60 ± 9,46	47,60 ± 14,64
	<i>t</i>	43,04 ± 15,37	102,68 ± 27,73	34,22 ± 16,95	77,50 ± 23,42
Нырки	<i>n</i>	2,00 ± 0,32	0,78 ± 0,40**	0,39 ± 0,20	0,80 ± 0,97
	<i>t</i>	5,72 ± 1,44	0,62 ± 0,32**	0,41 ± 0,21	2,18 ± 1,09
Активное плавание + нырки	<i>n</i>	35,00 ± 9,96	25,80 ± 7,52	34,00 ± 9,92	27,80 ± 3,26
	<i>t</i>	360,36 ± 68,49	195,06 ± 22,50*	393,97 ± 69,80	232,00 ± 25,36*
Сумма всех актов	<i>n</i>	71,80 ± 18,36	143,80 ± 11,55*	74,00 ± 19,15	129,00 ± 26,09

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ по сравнению с животными, выращенными в сообществе. *Примечание.* *n* — количество актов, *t* — время состояния, с.

отдельных актов в данном тесте использовали показатель вероятности, численно равный отношению числа актов данного паттерна поведения к общему числу всех актов за опыт. Дополнительно в данном тесте также вычисляли показатель суммы всех актов, как интегральный показатель активности животного.

В тесте «интродер — резидент» у животных, выращенных в условиях социальной изоляции, возрастало количество паттернов, относящихся к индивидуальному, коммуникативному и защитному поведению, а также общее число актов, наблюдаемых за опыт. После интраназального введения BMS у крыс-изолянтов по сравнению с животными из сообщества увеличивалось количество паттернов коммуникативного и индивидуального поведения и общее число актов.

В тесте Порсолта достоверно ($p \leq 0,01$) снижалось количество нырков и их время у экспериментальных животных после введения BMS193885 по сравнению

с интактным контролем (табл. 5). Дополнительно в данном тесте использовали показатели «сумма всех актов» и «активное плавание + нырки» для оценки общей двигательной активности животного.

В тесте Порсолта у крыс-изолянтов по сравнению с животными, выращенными в сообществе, снижалось время активного плавания и время нырков, при этом увеличивалось количество паттернов пассивного плавания, иммобилизация и сумма всех актов. После введения нейропептида Y у животных, выращенных в социальной изоляции, наблюдалось возрастание паттернов, относящихся к пассивному плаванию и снижалось время активного плавания.

Таким образом, поведение крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе, характеризуется увеличением двигательной активности и коммуникативности при увеличении уровня депрессивности.

После интраназального введения BMS у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе, наблюдается увеличение двигательной активности, исследовательской деятельности и коммуникативности.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование выявило новые свойства нейропептида Y в опосредовании эффектов социальной изоляции, таких как увеличение потребления пищи и массы тела. Ранее было показано, что социальная изоляция у грызунов вызывает повышение потребления пищи и приводит к увеличению веса [28, 30, 36]. В нашем исследовании также показано, что социальная изоляция в онтогенезе у крыс приводит к увеличению потребления пищи и массы тела по сравнению с крысами, выращенными в сообществе. Увеличение потребления пищи наблюдалось у крыс, выращенных в изоляции, на 10-й неделе жизни (рис. 1). Прирост массы тела у крыс, выращенных в изоляции, по сравнению с крысами, выращенными в сообществе, наблюдался к 1,5 мес. жизни и далее сохранялся. Для объяснения отмеченного увеличения потребления пищи и массы тела после социальной изоляции ранее был предложен ряд гипотез. В частности, социальная изоляция у крыс в раннем или взрослом возрасте вызывает хронический психический стресс или депрессивно-подобные состояния, что и стало причиной увеличения потребления пищи и патологического увеличения веса [50]. В то же время, базальный уровень кортикостерона в плазме крови как ключевой показатель стресса у социально изолированных крыс не изменялся. Поэтому вызванное социальной изоляцией потребление пищи и увеличение веса не могут быть напрямую связаны с психическим стрессом или депрессией. В качестве альтернативы была также высказана гипотеза, что отсутствие конкуренции за пищу у крыс, выращенных в изоляции, является причиной увеличения потребления пищи и массы тела [50]. Кроме того, во время свободного режима подачи пищи крысы, выращенные в изоляции, имеют тенденцию переедать, чтобы минимизировать состояние монотонной обстановочной афферентации, то есть «одиночества». Было также показано, что крысы в условиях изоляции демонстрируют низкий уровень физической активности и потребляют пищу больше, чем животные, с обычным уровнем двигательной активности. В данном случае увеличение потребления пищи и снижение расхода энергии может привести к увеличению веса у социально изолированных животных [50]. В настоящей работе показано, что животные, выращенные в изоляции, после одной недели ежедневного введения BMS193885 потребляли такое же количество пищи, что и животные,

выращенные в сообществе, после недели ежедневного введения 0,9 % раствора NaCl (рис. 2). Более того, при изучении условного пищевого рефлекса показано, что у сытых крыс, выращенных в изоляции, формируются элементы пищевой зависимости, которые проявляются в повышении числа съеденных семян и подходов к кормушке. В настоящей работе показано, что после 1 недели ежедневного интраназального введения BMS193885 у крыс, выращенных в изоляции, в камере с кормушкой на 7-й день эксперимента не наблюдалось увеличения числа съеденных семян и числа подходов к кормушке по сравнению с животными, выращенными в сообществе (табл. 1).

При анализе эмоционального поведения у крыс, выращенных как в изоляции, так и в сообществе, после введения BMS193885 не наблюдалось анксиогенного эффекта в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», оцениваемого по увеличению актов «закрытый рукав + выглядывания». В тесте Порсолта также не наблюдалось у отмеченных групп животных повышения уровня депрессивности, оцениваемого по увеличению актов иммобилизации, активного плавания и числа нырков. Более того, наблюдалось достоверное снижение числа и времени нырков, то есть уменьшения хаотичных активных движений при страхе обстановочных раздражителей водного теста, как косвенного показателя снижения уровня депрессивности. В то же время в тесте «интродер – резидент» снижалось защитное поведение, как показатель снижения стрессогенности внутривидового взаимодействия в отсутствие актов агрессии. Более того, в тесте «открытое поле» увеличивалось движение на месте, как показатель подавленной страхом двигательной активности животного, и таким образом, также снижения стрессогенности обстановочных раздражителей открытого поля. Поведение крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе, как показано настоящими исследованиями, характеризуется увеличением двигательной активности и коммуникативности при незначительном увеличении уровня депрессивности. При этом после интраназального введения BMS193885 у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с животными, выращенными в сообществе, наблюдается увеличение двигательной активности, исследовательской активности и коммуникативности.

Полученные данные во многом согласуются с данными литературы. В частности, было показано, что BMS193885 не оказывает существенного влияния на двигательную активность вплоть до увеличения дозы до 20 мг/кг внутрибрюшинно. После внутрижелудочного и внутрибрюшинного введения BMS193885 не наблюдалось и анксиогенного эффекта в приподнятом крестообразном лабиринте [23]. Поскольку BMS193885 является мощным, селективным, проникающим в мозг антагонистом рецептора Y1, который снижает потребление пищи

и массу тела на животных моделях ожирения как после острого, так и при хроническом введении, это может свидетельствовать о снижении им потребления пищи без влияния на тревожность [23]. В то же время данных о действии BMS193885 на поведение у крыс, выращенных в изоляции, в доступной литературе не отмечено.

Результаты, представленные в настоящей работе, актуальны для исследования компульсивного переедания, вызванного хроническим стрессом социальной изоляции. Анализ показывает, что крыс, выращенных в изоляции, можно рассматривать как потенциальную

модель для компульсивного переедания, основы для метаболического дисбаланса, вызванного индивидуальным содержанием у грызунов. Следовательно, фармацевтические, пищевые или другие вмешательства, направленные на коррекцию пищевого и эмоционального поведения, могут зависеть от наличия элементов социальной изоляции в жизни. Эти соображения имеют особое значение при оценке эффективности лекарств, диеты или других вмешательств в отношении метаболического здоровья или других эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., и др. Асимметрия в уровнях моноаминов в головном мозге мышей линии BALB/C, выращенных в условиях социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012. Т. 10, № 4. С. 42–48. DOI: 10.17816/RCF10442-48
2. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., и др. Социальная изоляция асимметрично изменяет содержание моноаминов в мозге мышей линии BALB/C // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2012. Т. 11, № 3. С. 3–9.
3. Королева С.В., Ашмарин И.П. Нейропептид Y: многообразие и кажущаяся противоречивость функций. Анализ возможных опосредованных эффектов // *Успехи физиологических наук*. 2000. Т. 31. С. 31–46.
4. Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., и др. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 3. С. 38–47. DOI: 10.17816/RCF15338-47
5. Лебедев А.А., Шабанов П.Д., Чепурнова Н.Е. Латерализованные эффекты аналога меланостатина алаптида у крыс, выращенных в изоляции и сообществе // *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1994. Т. 80, № 10. С. 24–31.
6. Лебедев А.А., Петров Е.С. Поведенческие реакции при раздражении эмоциогенных зон мозга у крыс с различным индивидуальным опытом // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1986. Т. 36, № 3. С. 496–502.
7. Лебедев А.А., Петров Е.С., Вартачан Г.А. Роль индивидуального опыта в раннем онтогенезе в формировании подкрепляющих систем мозга крыс // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1983. Т. 33, № 2. С. 363–365.
8. Лебедев А.А., Лосева И.В., Шабанов П.Д. Эффекты дофаминергических средств на самостимуляцию латерального гипоталамуса и обмен дофамина в мозге крыс-изолянтов с разрушением вентральной области покрышки // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1995. Т. 45, № 2. С. 305–401.
9. Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Николаев С.В., и др. Влияние фенамина на содержание дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в дофаминергических структурах мозга крыс с различным индивидуальным опытом // *Наркология*. 2002. Т. 1, № 12. С. 2–6.
10. Лебедев А.А., Русановский В.В., Макарова Т.М., Шабанов П.Д. Сравнение внутривидового и индивидуального поведения самцов и самок крыс, выращенных в условиях социальной изоляции // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005. Т. 5, № 1. С. 861–865.
11. Лебедев А.А., Макарова Т.М., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Организация различных форм внутривидового и индивидуального поведения самцов и самок крыс с обычным и ограниченным зоосоциальным опытом // *Клиническая патофизиология*. 2004. № 2. С. 47–52.
12. Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., и др. Фармакологический анализ действия антагониста нейропептида Y BMS193885 на эмоциональное, внутривидовое поведение и подкрепляющие свойства этанола у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. Т. 18, № 2. С. 131–138. DOI: 10.17816/RCF182131-138
13. Роик Р.О., Лебедев А.А., Русановский В.В., и др. Оценка эффектов антидепрессантов с разным механизмом действия на модели депрессивноподобного состояния, вызванного социальной изоляцией // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2004. Т. 4, № 1. С. 590–593.
14. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 4. С. 38–45. DOI: 10.17816/RCF15438-45
15. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., Морозов В.И. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // *Психическое здоровье*. 2017. Т. 15, № 5. С. 3–11. DOI: 10.17816/RCF15438-45
16. Шабанов П.Д., Роик Р.О., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Эффекты антидепрессантов на моделях самостимуляции мозга и предпочтения места при длительной социальной изоляции и алкоголизации // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006. Т. 69, № 4. С. 60–65.
17. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. Поведенческие и нейрохимические последствия социальной изоляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003. Т. 2, № 4. С. 26–44.

18. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 208 с.
19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д. Функциональное маркирование состояния социальной изолированности с помощью аналога меланостатина алаптида у крыс // Доклады Академии наук. 1998. Т. 358, № 2. С. 283–285.
20. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004.
21. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2006. 202 с.
22. Шабанов П.Д., Егерова Е.А., Лебедев А.А. Моделирование расстройств аутистического спектра ранней социальной изоляцией у крыс // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т. 17, № 2. С. 5–15.
23. Antal-Zimanyi I., Bruce M.A., Leboulluc K.L., et al. Pharmacological characterization and appetite suppressive properties of BMS-193885, a novel and selective neuropeptide Y(1) receptor antagonist // Eur J Pharmacol. 2008. Vol. 590. No. 1–3. P. 224–232. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.032
24. Blomqvist A., Lundell M., Larhammar D. Strong evolutionary conservation of neuropeptide Y between mammals, chicken, goldfish and horned shark // Ann NY Acad Sci. 1990. Vol. 611. No. 1. P. 611–618. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb48956.x
25. Corwin R.L., Avena N.M., Boggiano M.M. Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating // Physiol Behav. 2011. Vol. 104. No. 1. P. 87–97. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.041
26. Dandekar M.P., Singru P.S., Kokare D.M., Subhedar N.K. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) plays a role in the manifestation of depression: social isolation and olfactory bulbectomy models reveal unifying principles // Neuropsychopharmacology. 2009. Vol. 34. P. 1288–1300. DOI: 10.1038/npp.2008.201
27. Fiala B., Snow F.M., Greenough W.T. Impoverished rats weigh more than 'enriched' rats because they eat more // Dev Psychobiol. 1977. Vol. 10. No. 6. P. 537–541. DOI: 10.1002/dev.420100607
28. Fulford A.J., Marsden C.A. Conditioned release of 5-hydroxytryptamine in vivo in the nucleus accumbens following isolation-rearing in the rat // Neuroscience. 1998. Vol. 83. No. 2. P. 481–487. DOI: 10.1016/S0306-4522(97)00423-5
29. Galef B.G. Weaning from mothers milk to solid foods. The developmental psychobiology of self-selection of foods by rats // Ann NY Acad Sci. 1992. Vol. 662. No. 1. P. 37–52. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb22853.x
30. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression // Neuropeptides. 2004. Vol. 38. No. 4. P. 213–219. DOI: 10.1016/j.npep.2004.05.002
31. Kokare D.M., Dandekar M.P., Singru P.S., et al. Involvement of alpha-MSH in the social isolation induced anxiety- and depression-like behaviors in rat // Neuropharmacology. 2010. Vol. 58. No. 7. P. 1009–1018. DOI: 10.1093/ijnp/pyx041
32. Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Narkevich V.B., et al. The levels of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats subjected to two- and three-month-long social isolation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020. Vol. 168. No. 5. P. 605–609. DOI: 10.3389/fneur.2019.01380
33. Lindner D., Stichel J., Beck-Sickingler A.G. Molecular recognition of the NPY hormone family by their receptors // Nutrition. 2008. Vol. 24. No. 9. P. 907–917. DOI: 10.1016/j.nut.2008.06.025
34. Lebedev A.A., Panchenko G.N., Shabanov P.D. Dopaminergic mode of action for melanostatine analogue in animal model of social isolation // Neuroendocrinology Letters. 1993. Vol. 15. No. 4. P. 320.
35. Lopak V., Eikelboom R. Modulation of the pair housing induced feeding suppression // Physiol Behav. 2004. Vol. 83. No. 1. P. 157–164. DOI: 10.1016/S0031-9384(04)00339-7
36. Mahajan T., Crown A., Checkley S., et al. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life // Eur J Endocrinol. 2004. Vol. 151. No. 3. P. 325–332. DOI: 10.1530/eje.0.1510325
37. Mayer J. Overweight: causes, cost, and control. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, New Jersey, 1968.
38. Michel M.C., Beck-Sickingler A., Cox H., et al. XVI International Union of Pharmacology recommendation for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors // Pharmacol Rev. 1998. Vol. 50. P. 143–150.
39. Nonogaki K., Nozue K., Oka Y. Social isolation affects the development of obesity and type 2 diabetes in mice // Endocrinology. 2007. Vol. 148. No. 10. P. 4658–4666. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2584-06
40. Panchenko G.N., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Comparison of the effects of dopamine agonists on self-stimulation of the hypothalamus with lesioning of mesolimbic brain structures in rats reared in conditions of social isolation // Neurosci Behav Physiol. 1998. Vol. 28. No. 2. P. 130–135. DOI: 10.1007/BF02461958
41. Parker G., Roy K., Wilhelm K., et al. Atypical depression: a reappraisal // Am J Psychiatry. 2002. Vol. 159. No. 9. P. 1470–1479. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.9.1470
42. Pérez C., Canal J.R., Domínguez E., et al. Individual housing influences certain biochemical parameters in the rat // Lab Anim. 1997. Vol. 31. No. 4. P. 357–361. DOI: 10.1258/002367797780596158
43. Ryu V., Yoo S.B., Kang D.W., et al. Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation // Brain Res. 2009. Vol. 1295. P. 127–134. DOI: 10.3389/fnins.2011.00012
44. Sahakian B.J., Burdess C., Luckhurst H., Trayhurn P. Hyperactivity and obesity: the interaction of social isolation and cafeteria feeding // Physiol Behav. 1982. Vol. 28. No. 1. P. 117–124. DOI: 10.1016/0031-9384(82)90112-3
45. Serra M., Pisu M.G., Littera M., et al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain // J Neurochem. 2000. Vol. 75. No. 2. P. 732–740. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0750732.x
46. Tatemoto K., Carlquist M., Mutt V. Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptides // Nature. 1982. Vol. 269. P. 659–660. DOI: 10.1038/296659a0
47. Thorsell A., Slawecki C.J., Khoury A.E., et al. The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats // Pharmacol Biochem Behav. 2006. Vol. 83. No. 1. P. 28–34. DOI: 10.1016/j.pbb.2005.12.005

48. Thoa N.B., Tizabi Y., Jacobowitz D.M. The effect of isolation on catecholamine concentration and turnover in discrete areas of the rat brain // *Brain Res.* 1977. Vol. 131. No. 2. P. 259–269. DOI: 10.1016/0006-8993(77)90519-4
49. Xapelli S., Agasse F., Ferreira R., et al. Neuropeptide Y as an endogenous antiepileptic, neuroprotective and pro-neurogenic pep-

- ptide. *Recent Patents on CNS // Drug Discovery.* 2006. Vol. 1. No. 3. P. 315–324. DOI: 10.2174/157488906778773689
50. Walker D.M., Cunningham A.M., Gregory J.K., Nestler E.J. Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females // *Front Behav Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 66. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00066

REFERENCES

1. Karpova IV, Mikheyev VV, Bychkov YR, et al. Asymmetry in the content of brain monoamines of balb/c mice reared in social isolation conditions. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2012;10(4):42–48. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF10442-48
2. Karpova IV, Mikheyev VV, Bychkov YR, et al. Social isolation changes asymmetrically the content of monoamines in the balb/c mice brain. *Vestnik of the Smolensk state medical academy.* 2012;11(3):3–9. (In Russ.)
3. Koroleva SV, Ashmarin IP. Neuropeptid Y: mnogoobrazie i kazhushchayasya protivorechivost' funktsii. Analiz vozmozhnykh oposredovannykh ehffektov. *Progress in physiological science.* 2000;31:31–46. (In Russ.)
4. Lebedev AA, Pshenichnaya AG, Yakushina ND, et al. Effect of astressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2017;15(3):38–47. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15338-47
5. Lebedev AA, Shabanov PD, Chepurnova NE. Lateralizovannyye ehffekty analoga melanostatina alaptida u krysa, vyrashchennykh v izolyatsii i soobshchestve. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1994;80(10):24–31. (In Russ.)
6. Lebedev AA, Petrov ES. Povedencheskie reaksii pri razdrzhenii ehmotiogenykh zon mozga u krysa s razlichnym individual'nym opytom. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1986;36(3):496–502. (In Russ.)
7. Lebedev AA, Petrov ES, Vartanyan GA. Rol' individual'nogo opyta v rannem ontogeneze v formirovani podkreplyayushchikh sistem mozga krysa. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1983;33(2):363–365. (In Russ.)
8. Lebedev AA, Loseva IV, Shabanov PD. Ehffekty dofaminergicheskikh sredstv na samostimulyatsiyu lateral'nogo gipotalamusa i obmen dofamina v mozge krysa-izolyantov s razrusheniem ventral'noi oblasti pokryshki. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 1995;45(2):305–401. (In Russ.)
9. Lebedev AA, Bychkov ER, Nikolaev SV, et al. Vliyanie fenamina na sodержanie dofamina, noradrenalina, serotoninina i ikh metabolitov v dofaminergicheskikh strukturakh mozga krysa s razlichnym individual'nym opytom. *Narcology.* 2002;1(12):2–6. (In Russ.)
10. Lebedev AA, Russanovsky VV, Makarova TM, Shabanov PD. Comparison of intraspecific and individual behavior of male and female rats reared in conditions of social isolation. *Psychopharmacology and Biological Narcology.* 2005;5(1):861–865. (In Russ.)
11. Lebedev AA, Makarova TM, Rusanovskii VV, Shabanov PD. Organizatsiya razlichnykh form vnutrividovogo i individual'nogo povedeniya samtsov i samok krysa s obychnym i ogranichennym zoosotsial'nym opytom. *Clinical pathophysiology.* 2004;(2):47–52. (In Russ.)
12. Moskalyev AR, Abrosimov ME, Vetlugin EA, et al. Pharmacological analysis of the effects of the neuropeptide y antagonist BMS193885 on the emotional, intraspecies behavior and reinforcing properties of ethanol in rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2020;18(2):131–138. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF182131-138
13. Roik RO, Lebedev AA, Russanovsky VV, et al. Estimation of antidepressant effects with different mode of action on the model of depression-like state due to social isolation. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2004;4(1):590–593. (In Russ.)
14. Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, et al. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2017;15(4):38–45. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15438-45
15. Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, Morozov VI. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Psikhicheskoe zdorov'e.* 2017;15(5):3–11. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15438-45
16. Shabanov PD, Roik RO, Lebedev AA, Strel'tsov VF. Effects of antidepressants in models of brain self-stimulation and place preference after prolong social isolation and alcoholization. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology.* 2006;69(4):60–65. (In Russ.)
17. Shabanov PD, Lebedev AA, Rusanovskii VV. Povedencheskie i neurokhimicheskie posledstviya sotsial'noi izolyatsii. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2003;2(4):26–44. (In Russ.)
18. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshchero ShK. *Dofamin i podkreplyayushchie sistemy mozga.* Saint Petersburg: Lan', 2002. 208 p. (In Russ.)
19. Shabanov PD, Lebedev AA, Nozdrachev AD. Funktsional'noe markirovanie sostoyaniya sotsial'noi izolirovannosti s pomoshch'yu analoga melanostatina alaptida u krysa. *Doklady Akademii nauk.* 1998;358(2):283–285. (In Russ.)
20. Shabanov PD, Meshchero ShK, Lebedev AA. *Sindrom sotsial'noi izolyatsii.* Saint Petersburg: Ehlibi-SPb, 2004. (In Russ.)
21. Shabanov PD, Rusanovskii VV, Lebedev AA. *Zoosotsial'noe povedenie mlekopitayushchikh.* Saint Petersburg: Ehlibi-SPb, 2006. 202 p. (In Russ.)
22. Shabanov PD, Egereva EA, Lebedev AA. Modelling the autistic spectrum disorders by early social isolation in rats. *Vestnik of the Smolensk state medical academy.* 2018;17(2):5–15. (In Russ.)
23. Antal-Zimanyi I, Bruce MA, Leboulluec KL, et al. Pharmacological characterization and appetite suppressive properties of BMS-193885, a novel and selective neuropeptide Y(1) receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 2008;590(1–3):224–232. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.06.032
24. Blomqvist A, Lundell M, Larhammar D. Strong evolutionary conservation of neuropeptide Y between mammals, chicken,

- goldfish and horned shark. *Ann NY Acad Sci.* 1990;611(1):611–618. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb48956.x
25. Corwin RL, Avena NM, Boggiano MM. Feeding and reward: perspectives from three rat models of binge eating. *Physiol Behav.* 2011;104(1):87–97. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.041
26. Dandekar MP, Singru PS, Kokare DM, Subhedar NK. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) plays a role in the manifestation of depression: social isolation and olfactory bulbectomy models reveal unifying principles. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:1288–1300. DOI: 10.1038/npp.2008.201
27. Fiala B, Snow FM, Greenough WT. Impoverished rats weigh more than 'enriched' rats because they eat more. *Dev Psychobiol.* 1977;10(6):537–541. DOI: 10.1002/dev.420100607
28. Fulford AJ, Marsden CA. Conditioned release of 5-hydroxytryptamine in vivo in the nucleus accumbens following isolation-rearing in the rat. *Neuroscience.* 1998;83:481–487.
29. Galef BG. Weaning from mothers milk to solid foods. The developmental psychobiology of self-selection of foods by rats. *Ann NY Acad Sci.* 1992;662(1):37–52. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb22853.x
30. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides.* 2004;38(4):213–219. DOI: 10.1016/j.npep.2004.05.002
31. Kokare DM, Dandekar MP, Singru PS, et al. Involvement of alpha-MSH in the social isolation induced anxiety- and depression-like behaviors in rat. *Neuropharmacology.* 2010;58(7):1009–1018. DOI: 10.1093/ijnp/pyx041
32. Krupina NA, Khlebnikova NN, Narkevich VB, et al. The levels of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats subjected to two- and three-month-long social isolation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020;168(5):605–609. DOI: 10.3389/fneur.2019.01380
33. Lindner D, Stichel J, Beck-Sickingler AG. Molecular recognition of the NPY hormone family by their receptors. *Nutrition.* 2008;24(9):907–917. DOI: 10.1016/j.nut.2008.06.025
34. Lebedev AA, Panchenko GN, Shabanov PD. Dopaminergic mode of action for melanostatin analogue in animal model of social isolation. *Neuroendocrinology Letters.* 1993;15(4):320.
35. Lopak V, Eikelboom R. Modulation of the pair housing induced feeding suppression. *Physiol Behav.* 2004;83(1):157–164. DOI: 10.1016/S0031-9384(04)00339-7
36. Mahajan T, Crown A, Checkley S, et al. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):325–332. DOI: 10.1530/eje.0.1510325
37. Mayer J. *Overweight: causes, cost, and control.* Prentice-Hall: Englewood Cliffs, New Jersey, 1968.
38. Michel MC, Beck-Sickingler A, Cox H, et al. XVI International Union of Pharmacology recommendation for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors. *Pharmacol Rev.* 1998;50:143–150.
39. Nonogaki K, Nozue K, Oka Y. Social isolation affects the development of obesity and type 2 diabetes in mice. *Endocrinology.* 2007;148(10):4658–4666. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2584-06
40. Panchenko GN, Lebedev AA, Shabanov PD. Comparison of the effects of dopamine agonists on self-stimulation of the hypothalamus with lesioning of mesolimbic brain structures in rats reared in conditions of social isolation. *Neurosci Behav Physiol.* 1998;28(2):130–135. DOI: 10.1007/BF02461958
41. Parker G, Roy K, Wilhelm K, et al. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry.* 2002;159(9):1470–1479. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.9.1470
42. Pérez C, Canal JR, Domínguez E, et al. Individual housing influences certain biochemical parameters in the rat. *Lab Anim.* 1997;31(4):357–361. DOI: 10.1258/002367797780596158
43. Ryu V, Yoo SB, Kang DW, et al. Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain Res.* 2009;1295:127–134. DOI: 10.3389/fnins.2011.00012
44. Sahakian BJ, Burdess C, Luckhurst H, Trayhurn P. Hyperactivity and obesity: the interaction of social isolation and cafeteria feeding. *Physiol Behav.* 1982;28(1):117–124. DOI: 10.1016/0031-9384(82)90112-3
45. Serra M, Pisu MG, Littera M, et al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *J Neurochem.* 2000;75(2):732–740. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2000.0750732.x
46. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptides. *Nature.* 1982;269:659–660.
47. Thorsell A, Slawecki CJ, Khoury AE, et al. The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;83(1):28–34. DOI: 10.1016/j.pbb.2005.12.005
48. Thoa NB, Tizabi Y, Jacobowitz DM. The effect of isolation on catecholamine concentration and turnover in discrete areas of the rat brain. *Brain Res.* 1977;131(2):259–269. DOI: 10.1016/0006-8993(77)90519-4
49. Xapelli S, Agasse F, Ferreira R, et al. Neuropeptide Y as an endogenous antiepileptic, neuroprotective and pro-neurogenic peptide. Recent Patents on CNS. *Drug Discovery.* 2006;1(3):315–324. DOI: 10.2174/157488906778773689
50. Walker DM, Cunningham AM, Gregory JK, Nestler EJ. Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:66. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00066

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Москалев Александр Романович, аспирант;
e-mail: dr.moskalev91@gmail.com

AUTHORS INFO

***Andrei A. Lebedev**, PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
address: 12, Acad. Pavlov str., 197376, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>; SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Aleksandr R. Moskalev, postgraduate student;
e-mail: dr.moskalev91@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Максим Евгеньевич Абросимов, аспирант;
e-mail: abrosimovmaxim1990@mail.ru

Эдуард Александрович Ветлугин, аспирант;
e-mail: vetedd@gmail.com

Анна Геннадьевна Пшеничная, инженер;
e-mail: pscanna@mail.ru

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Наталья Рэмовна Евдокимова, канд. биол. наук;
eLibrary SPIN: 2087-0058; e-mail: enatalyar@mail.ru

Евгений Рудольфович Бычков, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

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

AUTHORS INFO

Maksim E. Abrosimov, postgraduate student;
e-mail: abrosimovmaxim1990@mail.ru

Eduard A. Vetlugin, postgraduate student;
e-mail: vetedd@gmail.com

Anna G. Pshenichnaya, ingeneer;
e-mail: pscanna@mail.ru

Viktor A. Lebedev, PhD, Cand. Sci. (Biol.);
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Natalia R. Evdokimova, PhD, Cand. Sci. (Biol.);
eLibrary SPIN: 2087-0058; e-mail: enatalyar@mail.ru

Eugeny R. Bychkov, PhD, Cand. Sci. (Biol.);
<https://orcid.org/0000-0002-8911-6805>;
eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru