

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192203-210>
УДК 616-092.9



Реактивные изменения слизистой оболочки желудка и снижение содержания дезацилгрелина в мозге крыс, обусловленные психоэмоциональным стрессом

© В.А. Раптанова^{1, 2}, А.В. Дробленков^{1, 2}, А.А. Лебедев¹, П.С. Бобков^{1, 2}, П.П. Хохлов¹,
И.Ю. Тиссен¹, Е.С. Бычков¹, А.Д. Лисовский¹, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Работа посвящена анализу показателей реактивности грелиновой системы в модели психогенного стресса. В последние годы показано, что значение грелиновой системы головного мозга не ограничивается только регуляцией энергетического баланса и пищевого поведения. Наряду с другими пептидными регуляторными системами она играет важную роль в механизмах стресса, подкрепления и зависимости. Поэтому элементы данной системы целесообразно рассматривать, прежде всего, как молекулярные мишени фармакологического воздействия с целью коррекции состояний зависимости и постстрессорных расстройств.

Материалы и методы. Для моделирования психоэмоционального стресса применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию у самцов крыс Вистар. Животных помещали к тигровому питону, одно животное погибло в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. Через 4 сут после экспозиции с питоном животных декапитировали, выделяли структуры головного мозга. Суспензии гомогенатов структур головного мозга исследовали на содержание дезацилгрелина (ДАГ) с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В другой группе крыс декапитировали на 4-е сутки после экспозиции с питоном, извлекали желудки, которые фиксировали в 10 % растворе формалина. В горизонтальных парафиновых срезах слизистой оболочки желудка после окрашивания гематоксилином и эозином подсчитывали высоту поверхностных и ямочных слизистых клеток, высоту ямочной стромы, площади поверхностных, ямочных мукоцитов и стромы ямок, а также число погибших мукоцитов. Для уточнения дифференцировки эпителиальных клеток производили их окрашивание альциановым синим.

Результаты. ДАГ выявляли во всех исследованных структурах мозга: миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Наибольшую концентрацию ДАГ отмечали в гипоталамусе ($p < 0,05$), что может служить косвенным подтверждением данных о присутствии в ядрах гипоталамуса грелинсодержащих нейронов. После стрессорного воздействия наблюдали резкое снижение уровня ДАГ во всех исследуемых структурах мозга (в 8–12 раз, $p < 0,01$): миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Установлено, что переживание стресса гибели партнера выражается эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи.

Заключение. Психоэмоциональный стресс вызывает снижение содержания ДАГ головного мозга у крыс, в основе которого могут лежать как нарушение центральных механизмов лимбико-диэнцефального происхождения, так и нарушение периферических механизмов, в частности, реактивных изменений в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: стресс; дезацилгрелин; слизистая оболочка желудка; реактивные изменения.

Как цитировать:

Раптанова В.А., Дробленков А.В., Лебедев А.А., Бобков П.С., Хохлов П.П., Тиссен И.Ю., Бычков Е.С., Лисовский А.Д., Шабанов П.Д. Реактивные изменения слизистой оболочки желудка и снижение содержания дезацилгрелина в мозге крыс, обусловленные психоэмоциональным стрессом // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 2. С. 203–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192203-210>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192203-210>

Reactive changes of gastric mucosa and reduction of desacyl ghrelin in rat brain due to psychoemotional stress

© Vladislava A. Raptanova^{1, 2}, Andrei V. Droblenkov^{1, 2}, Andrei A. Lebedev¹, Pavel S. Bobkov^{1, 2}, Platon P. Khokhlov¹, Ilia Yu. Thyssen¹, Eugeny S. Bychkov¹, Anatoliy D. Lisovskiy¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The work is devoted to the analysis of the elements the reactivity of ghrelin system in the model of psychogenic stress. In recent years, it has been shown that the ghrelin brain system is not limited only to the regulation of energy balance and eating behavior. Along with other peptide regulatory systems, it plays an important role in the mechanisms of stress, reward and addiction. Therefore, the elements of this system should be considered primarily as molecular targets of pharmacological action in order to correct the states of addiction and post-stress disorders.

MATERIALS AND METHODS: To produce psychoemotional stress, we used an acute single traumatic situation in male Wistar rats. The animals were placed in the tiger python, one animal died as a result of its nutritional needs, the rest of the rats experienced the death of a partner. One week after exposure to python, the animals were decapitated, and the brain structures were isolated. Aliquots of the brain structures suspensions were examined for the content of desacyl ghrelin (DAG) using a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In another group, rats were decapitated on the 4th day after exposure to python, stomachs were removed, which were fixed in 10% formalin solution. In horizontal paraffin sections of the gastric mucosa, after staining with hematoxylin and eosin, the heights of superficial and dimple mucous cells, the height of the dimple stroma, the area of superficial, dimple mucocytes and stroma of the dimples, and the number of dead mucocytes were calculated. To clarify the differentiation of epithelial cells, they were stained with alcian blue

RESULTS: DAG was detected in all studied brain structures: amygdala, hippocampus, and hypothalamus. The highest concentration of DAG was noted in the hypothalamus ($p < 0.05$), which may serve as an indirect confirmation of the data on the presence of ghrelin-containing neurons in the nuclei of the hypothalamus. After exposure to stress, a sharp decrease in the level of DAG was observed in all studied brain structures (8–12 times, $p < 0.01$): amygdala, hippocampus, and hypothalamus. It has been established that the experience of the stress of the death of a partner is expressed by erosive inflammation of the gastric mucosa, the death of many mucous cells, and an increase in mucus production in viable epithelial cells.

CONCLUSION: Psychoemotional stress completely suppresses the content of desacyl ghrelin of the brain in rats, which may be based on both a disturbance of the central mechanisms of limbic regulation and a violation of peripheral mechanisms, in particular, reactive changes in the gastric mucosa.

Keywords: stress; desacyl ghrelin; gastric mucosa; reactive changes.

To cite this article:

Raptanova VA, Droblenkov AV, Lebedev AA, Bobkov PS, Khokhlov PP, Thyssen IYu, Bychkov ES, Lisovskiy AD, Shabanov PD. Reactive changes of gastric mucosa and reduction of desacyl ghrelin in rat brain due to psychoemotional stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2): 203–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF192203-210>

Received: 14.04.2021

Accepted: 19.05.2021

Published: 25.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Выживание в чрезвычайных условиях часто сопровождается формированием пост травматического стрессового расстройства (ПТСР), как результата перенесенной острой психической травмы [1]. Последние часто рассматриваются как результат дисбаланса гормональных и пептидных систем, среди которых одна из ведущих — система грелина. В наших исследованиях показано, что антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP6 проявляет анксиолитическое действие и повышает содержание дезацилгрелина (ДАГ) после экспозиции крыс с питоном [2] и после их выращивания в условиях стресса социальной изоляции [3]. Данные подтверждают вовлечение системы грелина в регуляцию двигательного и эмоционального поведения при формировании ПТСР [2, 4].

Пептидный гормон грелин, открытый и описанный в 1999 г. [5], вырабатывается в слизистой оболочке желудка и кишечника, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацилгрелин) и обестатин [6]. Грелин преимущественно синтезируется в желудке и секретируется в общий кровоток [7]. В желудке грелиновые ветви имеют тенденцию плотно располагаться в основании слизистых желез желудка и не имеют прямого контакта с желудочным содержимым. Грелиновые клетки располагаются по всей длине желудочно-кишечного тракта, где прямо связаны с содержимым кишечника. И грелин, и его рецепторы располагаются в периферических тканях, таких как яичники, кишечник, почки, легкие, сердце, островки поджелудочной железы [8–10]. В головном мозге рецепторы грелина представлены в гипоталамусе, гипофизе, зубчатой извилине гиппокампа, полях CA2 и CA3 гиппокампа, черной субстанции, вентральной тегментальной области, ядрах таламуса и дорсальном ядре шва [11].

Введение грелина вызывало потребление пищи и увеличение массы тела [12, 13]. Нокаутные мыши по гену рецептора грелина GHSR были не способны в той же степени реагировать на стресс, как интактные животные [14]. Возможный механизм взаимодействия грелиновой и кортиколибериновой систем может включать активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы — одну из точек приложения грелина в мозге [15, 16]. Более того, введение грелина вызывало гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток. Таким образом, возможная роль центрально-образованного грелина — это модуляция кортиколиберин-продуцирующих нейронов [17].

Реактивные изменения тканей слизистой оболочки желудка, подверженной глубоким эрозивным пост-стрессорным нарушениям [18] в экспериментальных моделях ПТСР ранее прицельно не исследовались. Между тем практика моделирования стресса

для установления эффективности терапевтических воздействий предполагает целесообразность получения новых и информативных критериев оценки степени ее нарушения и терапевтического эффекта.

Цель исследования — установить реактивные изменения элементов внутренней части слизистой оболочки желудка и содержание ДАГ в структурах мозга в модели психогенного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 22 самцах крыс Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). В каждом опыте все животные были разделены на экспериментальные группы в зависимости от модели экспериментального состояния и условий конкретного опыта. В каждой группе число животных лежало в интервале от 7 до 10. 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 $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Метод моделирования психической травмы. Под психической травмой понимается сильное, относительно краткое воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и др., и формированию соматических нарушений (МКБ-10, 1993). Психическая травма моделировалась стрессирующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [1]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу крыс в количестве 10–15 животных помещали в террариум (размеры $1,2 \times 0,7 \times 1$ м) к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера. После этого крыс забирали из террариума.

Биохимические исследования. Животных на 7-й день после экспозиции с питоном декапитировали, выделяли исследуемые структуры головного мозга (миндалину, гиппокамп и гипоталамус) и замораживали в жидком азоте для последующего биохимического исследования. Замороженные образцы подвергали гомогенизации при температуре жидкого азота с помощью криогенной мельницы Cryomill (Retsch, Германия). Гомогенизацию проводили в течение 3 мин после охлаждения до нужной температуры. Полученные гомогенаты суспендировали в стандартном забуференном фосфатном растворе (pH 7,4) с добавлением 0,5 % твин-20. Образцы гомогенатов структур головного мозга замораживали до дальнейшего исследования. Далее определяли содержание ДАГ с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

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

Гистологические исследования. Исследовали гистологическое строение внутренней части слизистой оболочки желудка в ее кардиальном отделе у 2 групп половозрелых самцов крыс (по 5 животных массой 200–220 г): интактных и после острого однократного стрессирования. На 4-е сутки после экспозиции с питоном крыс подвергали декапитации, извлекали желудки, которые фиксировали в 10 % растворе формалина. В горизонтальных парафиновых срезах слизистой оболочки желудка, отступя 0,02 мм от области перехода пищевода в желудок, после окрашивания гематоксилином и эозином на площади 0,015 мм² отдельно подсчитывали высоту поверхностных и ямочных слизистых клеток (как обладающих разной степенью дифференцировки), высоту ямочной стромы, площади поверхностных, ямочных мукоцитов и стромы ямок, а также число погибших мукоцитов. Для уточнения дифференцировки эпителиальных клеток производили их окрашивание альциановым синим (Biovitrum, Россия). Морфометрию проводили с помощью программы ImageScope (Электронный анализ, Россия).

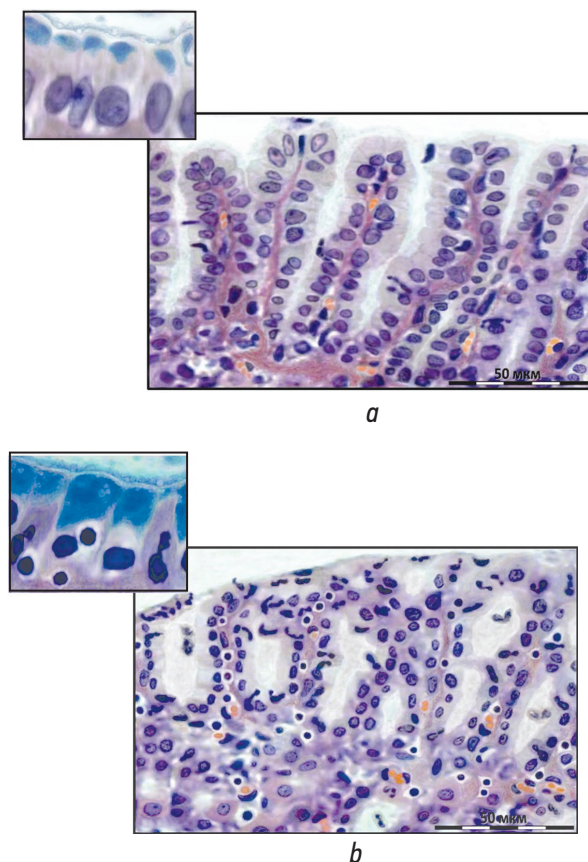


Рис. 1. Строение слизистой оболочки желудка у интактной крысы (а) и после эмоционального стресса (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$. Вставка — фрагмент среза слизистой оболочки, окрашенного альциановым синим

Статистические методы анализа. Для статистической обработки полученных биохимических данных применяли пакеты Statistica v. 6. Нормальность распределений оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова, значимость различий между группами — при помощи *t*-критерия Стьюдента либо *U*-критерия Манна–Уитни. Гистологические данные обработаны с использованием пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (США) и непараметрического критерия Манна–Уитни, определяемого после установления медианы, верхнего и нижнего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В гистологических исследованиях у интактных крыс желудочные ямочки на протяжении среза, визуально, значительно не отличались по высоте и содержали узкий просвет. Ямочные мукоциты обладали признаками менее дифференцированных клеток, чем поверхностные, отличаясь между собой по высоте и площади ($p < 0,0001$). Среди мукоцитов определялись единичные погибшие элементы, содержащие гиперхромное сморщенное и иногда фрагментированное ядро, измененное по типу апоптоза. Жизнеспособные клетки содержали крупное овальное или округлое ядро с различным ядрышком и небольшие участки скопления секреторных включений слизи, расположенные вблизи поверхностной части хорошо развитой цитоплазмы (рис. 1, а). Над поверхностью эпителиального пласта окрашивалась тонкая непрерывная слизистая каемка. В строме ямочек располагались фибробласты и капилляры.

В результате краткосрочного переживания психогенного стресса рельеф поверхности слизистой оболочки на протяжении среза желудка становился неровным, просвет ямочек — более широким, а мукоциты — значительно меньшими по высоте и площади (рис. 1, б, табл. 1, 2). Наибольшую часть цитоплазмы мукоцитов занимали скопления слизистых включений; ширина слизистая каемка увеличилась. Ядро слизистых клеток стало мельче и более окрашенным, чем в контроле. В мукоидном эпителии резко возросло количество погибших клеток, часть которых, утратив связь с остальными клетками пласта, обнаруживалась на поверхности. Высота и площадь стромы ямочек значительно уменьшились. Строма слизистой оболочки (особенно) и эпителий (в меньшей степени) были диффузно инфильтрированы лимфоидными клетками.

С помощью высокочувствительного ИФА было выявлено содержание ДАГ во всех исследованных структурах головного мозга. Основные количественные данные представлены на рис. 2. У животных контрольной группы содержание ДАГ различалось в разных структурах головного мозга. Минимальное значение отмечено

Таблица 1. Линейные параметры элементов и число погибших мукоцитов в слизистой оболочке желудка в 0,015 мм² площади (25%/Me/75%) в эксперименте у крыс

Способ воздействия	Высота, мкм			Число погибших мукоцитов
	поверхностных мукоцитов	ямочных мукоцитов	ямочной стромы	
Нет (интактные крысы)	9,5/11,7/13,9	6,1/7,7/9,3	60,2/72,6/85,0	11,6/18,0/24,4
Стресс	5,8/7,0/8,2*	5,9/7,5/8,6	23,8/41,9/60,0*	28,3/49,4/70,5*

* Различия с параметрами у интактных крыс значимы, $p < 0,0001$.

Таблица 2. Площадь элементов слизистой оболочки желудка (25%/Me/75%) в эксперименте у крыс

Способ воздействия	Площадь, мкм ²		
	поверхностных мукоцитов	ямочных мукоцитов	ямочной стромы
Нет (интактные крысы)	48,3/69,7/91,1	17,6/37,3/56,9	109,9/148,9/187,0
Стресс	25,1/35,8/45,5*	23,3/31,7/40,1	93,1/92,2/101,3*

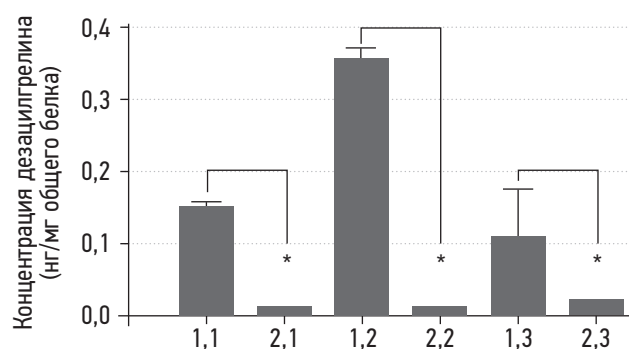
* Различия с параметрами у интактных крыс значимы, $p < 0,0001$.

для гиппокампа. Концентрация ДАГ в миндалине оказалась в полтора, а в гипоталамусе — в 3 раза выше, чем в гиппокампе ($p < 0,05$). Психосоциальный стресс приводил к значительному снижению уровня ДАГ в миндалевидном теле, гиппокампе и гипоталамусе. По сравнению с контрольными данными концентрация ДАГ была снижена в 8–12 раз ($p < 0,01$). Значимых различий между структурами по концентрации ДАГ после стресса отмечено не было. Характерны приблизительно одинаковые концентрации ДАГ во всех группах крыс после стресса и во всех исследованных структурах, которые лежат в сравнительно узком интервале 0,015–0,020 нг/мг.

Таким образом, в настоящей работе выявлено вовлечение системы грелина у животных с постстрессовым расстройством. Установлено, что переживание стресса гибели партнера выражается эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. Между тем реактивные изменения тканей слизистой оболочки желудка, подверженной глубоким эрозивным постстрессорным нарушениям [18], в экспериментальных моделях ранее прицельно не исследовались. В то же время практика моделирования стресса [1] для установления эффективности терапевтических воздействий предполагает целесообразность получения новых и информативных критериев оценки степеней ее нарушения и терапевтического эффекта. В данной работе установлены реактивные изменения элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса.

С помощью высокочувствительного твердофазного ИФА был выявлен ДАГ в исследованных структурах мозга: миндалине, гиппокампе и гипоталамусе. Обращают на себя внимание большие различия в содержании ДАГ в разных структурах мозга в физиологических условиях (контрольная группа). В данной группе животных содержание ДАГ в образцах гипоталамуса оказалось

достоверно выше в сравнении с концентрациями ДАГ в других структурах. Относительно высокие концентрации ДАГ в образцах гипоталамуса могут служить косвенным подтверждением данных о присутствии в ядрах гипоталамуса грелинсодержащих нейронов. Данный факт согласуется с данными иммуногистохимических исследований, где было показано наличие грелин-положительных нейронов в ядрах латерального гипоталамуса [8]. Выраженное многократное снижение уровня ДАГ после стресса предъявления хищника может свидетельствовать, что грелиновая система и ее составляющие компоненты активно участвуют в сигнальных стресс-зависимых нейронных сетях. Ответ грелиновой сигнальной системы на предъявление хищника отражается на лимбических (определяющих эмоциональный ответ) структурах головного мозга, в частности в гиппокампе, миндалине и гипоталамусе. Исследования последних лет показали ключевую роль грелина в физиологической реакции мозга

**Рис. 2.** Концентрация дезацилгрелина в структурах головного мозга крыс после психоэмоционального стресса. 1,1 — амигдала, контрольная группа; 2,1 — амигдала, психоэмоциональный стресс (экспозиция с питоном); 1,2 — гипоталамус, контрольная группа; 2,2 — гипоталамус, психоэмоциональный стресс (экспозиция с питоном); 1,3 — гиппокамп, контрольная группа; 2,3 — гиппокамп, психоэмоциональный стресс (экспозиция с питоном). * $p \leq 0,01$ — различия между интактными и экспериментальными животными

на стресс, поскольку одна из возможных мишеней грелина в стрессорной реакции — это кортиколиберин-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Существует мнение о родстве между грелином и кортиколиберином, поскольку грелиновые рецепторы были найдены в паравентрикулярном ядре, основном источнике кортиколиберина, и в ядре Вестфала–Эдингера (Якубовича), месте экспрессии урокортина [19]. В частности, был описан механизм, по которому грелин активирует кортиколибериновые нейроны у мышей. Периферическое или внутрижелудочковое введение грелина значительно потенцировало *c-fos*-маркер клеточной активации в кортиколиберин-продуцирующих нейронах. Более того, центральное введение грелина вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток [19]. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы — это возможный механизм, через который грелин регулирует некоторые физиологические процессы. Активация этой системы может быть важна, когда грелин играет роль защиты против депрессивных симптомов при хроническом стрессе. Показано, что грелин повышал экспрессию гена кортиколиберина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Таким образом, возможная роль центрально образованного грелина — это модуляция кортиколиберин-продуцирующих нейронов [20]. Вероятно, сильное стрессорное воздействие приводит к подавлению грелиновой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система грелина играет важную роль в механизмах стресса. Элементы данной системы целесообразно рассматривать прежде всего как молекулярные мишени фармакологического воздействия с целью коррекции постстрессорных расстройств. В желудке, который считается основным источником грелина, грелиновые ветви имеют тенденцию плотно располагаться в основании слизистых желез желудка. Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. Выраженное многократное снижение уровня ДАГ после стресса предъявления хищника может свидетельствовать, что грелиновая система и ее составляющие компоненты активно участвуют в сигнальных стресс-зависимых нейронных сетях. Ответ грелиновой сигнальной системы на предъявление хищника отражается на лимбических (определяющих эмоциональный ответ) структурах головного мозга, в частности, гиппокампе, миндалине и гипоталамусе. По-видимому, ДАГ представляет собой элемент грелиновой сигнальной системы, который активно реагирует на психоэмоциональный стресс, причем сходным образом в различных структурах мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н., и др. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 4. С. 32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41
2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018. № 1. С. 65–74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
3. 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
4. Хохлов П.П., Цикунов С.Г., Тиссен И.Ю., и др. Эффекты агониста и антагониста грелина на уровень эндогенного дезацил-грелина в структурах лимбической системы мозга при психоэмоциональном стрессе у крыс // *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 3. С. 22–27. DOI: 10.17816/RCF15322-27
5. Kojima M., Hosoda H., Date Y., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. 1999. Vol. 402. No. 6762. P. 656–660. DOI: 10.1038/45230
6. Chanoine J.P., Wong A.C.K. Ghrelin Gene Expression is Markedly Higher in Fetal Pancreas Compared with Fetal Stomach: Effect of Maternal Fasting // *Endocrinology*. 2004. Vol. 14, No. 5. P. 3813–3820. DOI: 10.1210/en.2004-0053
7. Korbonsits M., Blaine D., Elia M., Powell-Tuck J. Re feeding David Blaine — studies after a 44-day fast // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 353, No. 21. P. 2306–2307. DOI: 10.1056/NEJM200511243532124
8. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // *Horm Metab Res*. 2009. Vol. 41, No. 11. P. 814–821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462
9. Granata R., Isgaard J., Alloati G., Ghigo E. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011. Vol. 236, No. 5. P. 505–514. DOI: 10.1258/ebm.2011.010365
10. Date Y., Nakazato M., Hashiguchi S., et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion // *Diabetes*. 2002. Vol. 51, No. 1. P. 124–129. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.124
11. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E., et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // *J Comp Neurol*. 2006. Vol. 494, No. 3. P. 528–548. DOI: 10.1002/cne.20823
12. Holsen L.M., Lawson E.A., Christensen K., 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. Vol. 223, No. 2. P. 94–103. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.015

13. Kroemer N.B., Krebs L., Kobiella A., et al. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures // *Addict Biol.* 2012. Vol. 18, No. 8. P. 855–862. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00489.x

14. Patterson Z.R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // *Eur J Neurosci.* 2010. Vol. 32, No. 4. P. 632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

15. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Азаренко С.В. Влияние антагонистов грелина и кортиколиберина при введении в желудочки мозга на подкрепляющие свойства фенамина // *Наркология.* 2020. Т. 19, № 6. С. 22–31. DOI: 10.25557/1682-8313.2020.06.22-31

16. Smith R.G., Van der Ploeg L.H., Howard A.D., et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion // *Endocr Rev.* 1997. Vol. 18, No. 5. P. 621–645. DOI: doi.org/10.1210/edrv.18.5.0316

17. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M., et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. No. 2. P. e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462

18. Батырова А.Н., Бердалина Г.С. Роль стресса и адаптации в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта // *Вестник КазНМУ.* 2014. № 1. С. 7–8.

19. Horvath T.L., Abizaid A., Dietrich M.O., et al. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center // *Mol Metab.* 2012. Vol. 1, No. 1–2. P. 79–85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.08.003

20. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., и др. Нейрохимические механизмы и фармакология грелинов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2020. Т. 18, № 1. С. 5–22. DOI: 10.17816/RCF1815-22

REFERENCES

1. Tsikunov SG, Pshenichnaya AG, Klyueva NN, et al. Vital stress causes long-lasting behavioral disorders and lipid metabolism deviations in female rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2016;14(4):32–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14432-41

2. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. The role of ghrelin in control of emotional, explorative and motor behavior in experimental posttraumatic stress disorder. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2018;(1):65–74. (In Russ.) DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

3. 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

4. Khokhlov PP, Tsikunov SG, Tissen IYu, et al. Effects of ghrelin agonist and antagonist on endogenous desacyl-ghrelin content in the brain limbic structures under psychoemotional stress in rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2017;15(3):22–27. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15322-27

5. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–660. DOI: 10.1038/45230

6. Chanoine JP, Wong ACK. Ghrelin Gene Expression is Markedly Higher in Fetal Pancreas Compared with Fetal Stomach: Effect of Maternal Fasting. *Endocrinology.* 2004;14(5):3813–3820. DOI: 10.1210/en.2004-0053

7. Korbonits M, Blaine D, Elia M, Powell-Tuck J. Re feeding David Blaine — studies after a 44-day fast. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2306–2307. DOI: 10.1056/NEJM200511243532124

8. Ueberberg B, Unger N, Saeger W, et al. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues. *Horm Metab Res.* 2009;41(11):814–821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462

9. Granata R, Isgaard J, Alloatti G, Ghigo E. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011;236(5):505–514. DOI: 10.1258/ebm.2011.010365

10. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stim-

ulates insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51(1):124–129. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.124

11. Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol.* 2006;494(3):528–548. DOI: 10.1002/cne.20823

12. Holsen LM, Lawson EA, Christensen K, 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(2):94–103. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.015.

13. Kroemer NB, Krebs L, Kobiella A, et al. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addict Biol.* 2012;18(8):855–862. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2012.00489.x

14. Patterson ZR, Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2010;32(4):632–639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

15. Shabanov PD, Lebedev AA, Azarenko SV. Effect of ghrelin and corticoliberin antagonists administered into brain ventriculi on reinforcing properties of amphetamine. *Narcology.* 2020;19(6):22–31. (In Russ.) DOI: 10.25557/1682-8313.2020.06.22-31

16. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev.* 1997;18(5):621–645. DOI: doi.org/10.1210/edrv.18.5.0316

17. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents. *PLoS One.* 2012;7(2): e31462. DOI: 10.1371/journal.pone.0031462

18. Batyrova AN, Berdalina GS. Role of stress and adaption in the development of gastro-intestinal tract erosive-ulceral lesions (review article). *KazNMU VESTNIK.* 2014;(1):7–8.

19. Horvath TL, Abizaid A, Dietrich MO, et al. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center. *Mol Metab.* 2012;1(1–2):79–85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.08.003

20. Shabanov PD, Lebedev AA, Bychkov ER., et al. Neurochemical mechanisms and pharmacology of ghrelin. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2020;18(1):5–22. DOI: 10.17816/RCF1815-22

ОБ АВТОРАХ

***Владислава Андреевна Раптанова**, аспирант;

адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12;
e-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru

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

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

Павел Сергеевич Бобков, канд. мед. наук, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4858-6170>;
eLibrary SPIN: 2382-8246; e-mail: bobkov_pl@mail.ru

Платон Платонович Хохлов, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6553-9267>;
eLibrary SPIN: 8673-7417; e-mail: platonkh@list.ru

Илья Юрьевич Тиссен, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496;
e-mail: iljatis@mail.ru

Анатолий Дмитриевич Лисовский, аспирант;
e-mail: lisovskiy.t@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

***Vladislava A. Raptanova**, postgraduate student;
address: 12, Acad. Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russia;
e-mail: vladislavaraptanova@yandex.ru

Andrei V. Droblenkov, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5155-1484>;
eLibrary SPIN: 8929-8601; e-mail: droblenkov_a@mail.ru

Andrei A. Lebedev, PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0297-0425>;
eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.

Pavel S. Bobkov, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4858-6170>;
eLibrary SPIN: 2382-8246; e-mail: bobkov_pl@mail.ru

Platon P. Khokhlov, PhD, Cand. Sci. (Biochemistry);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6553-9267>;
eLibrary SPIN: 8673-7417; e-mail: platonkh@list.ru.

Ilia Yu. Tissen, PhD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-9580>; eLibrary SPIN: 9971-3496;
e-mail: iljatis@mail.ru

Anatoliy D. Lisovskiy, postgraduate;
e-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Eugeny Rudolfovich Bychkov, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <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