

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>

Научная статья

ПОВЫШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ мРНК РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЕТЕНЬШЕЙ КРЫС НА МОДЕЛИ ОТДЕЛЕНИЯ ОТ МАТЕРИ И СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

© С.С. Пюрвеев^{1,2}, А.А. Лебедев², Э.А. Сексте², Е.Р. Бычков², Н.С. Деданишвили¹,
Н.С. Тагиров¹, П.Д. Шабанов²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 49–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>

Актуальность. Стрессовое воздействие в раннем возрасте может иметь серьезные долгосрочные последствия для развития организма человека, приводящие к адапционным нарушениям, повышенной тревожности, депрессии и другим психическим расстройствам у людей. Действие стрессоров в первые недели после рождения влияет на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, в частности, на нейрогенез клеток гиппокампа. Повторяющийся стресс может привести к изменениям в структуре и функции мозга, в том числе к ухудшению памяти и освоению навыков, уменьшению сопротивляемости к стрессу в будущем, снижению функции иммунной системы и повышению риска развития депрессии и других психических заболеваний.

Цель – изучить влияние отделения от матери и социальной изоляции на уровень экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга крыс Вистар.

Материалы и методы. В работе было использовано 60 крыс-самцов (8 пометов) массой тела 230–250 г, и сформированы три экспериментальные группы: контрольная ($n = 20$); «материнская депривация» ($n = 20$); «социальная изоляция» ($n = 20$). На 90-й день жизни животных умерщвляли путем декапитации, мозг быстро извлекали, помещали в холод и выделяли структуры мозга (гипоталамус, миндалина, префронтальную кору), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения ПЦР-анализа. Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *GRLN-R* для каждой структуры отдельно методом $2^{-\Delta\Delta C(T)}$.

Результаты. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с показателями контрольной группы и группы животных с материнской депривацией ($p < 0,05$) в гипоталамусе отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A*. Тогда как у крыс после стресса материнской депривации в миндалине отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* по сравнению с показателями у контрольной группы крыс.

Выводы. 1. У крыс, переживших отделение от матери со 2-го по 12-й постродовой день, в гипоталамусе выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSR1A* в сравнении с группой контроля и группой социальной изоляции. 2. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей, в миндалевидном теле выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSR1A* в сравнении с группой контроля и группой отделения от матери.

Ключевые слова: материнская депривация; выращивание в изоляции; грелин.

Поступила: 21.02.2023

Одобрена: 14.03.2023

Принята к печати: 28.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>

Research Article

INCREASED mRNA GRELIN RECEPTOR EXPRESSION IN RAT CUBS BRAIN STRUCTURES IN MODELS OF SEPARATION FROM MOTHER AND SOCIAL ISOLATION

© Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Andrei A. Lebedev², Edgar A. Sexte², Eugenio R. Bychkov², Nikolay S. Dedanishvili¹, Nair S. Tagirov¹, Petr D. Shabanov²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pyurveev SS, Lebedev AA, Sexte EA, Bychkov ER, Dedanishvili NS, Tagirov NS, Shabanov PD. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):49–58.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14249-58>

BACKGROUND: Stress exposure at an early age can have serious long-term consequences for the development of the human body, leading to adaptive disorders, increased anxiety, depression and other mental disorders in people. The effect of stressors in the first weeks after birth affects the proliferation, differentiation and migration of neurons, in particular, the neurogenesis of hippocampal cells. Repetitive stress can lead to changes in the structure and function of the brain, including deterioration of memory and skill acquisition, reduced resistance to stress in the future, decreased immune system function and increased risk of depression and other mental illnesses.

AIM: The aim was to study the effect of social isolation weaning on the level of ghrelin receptor mRNA expression in the brain structures of Wistar rats.

MATERIALS AND METHODS: 60 male rats (8 litters) with a body weight of 230–250 g were used in the work and three experimental groups were formed: control ($n = 20$); “maternal deprivation” ($n = 20$); “social isolation” ($n = 20$). On the 90th day of life, the animals were decapitated, the brain was quickly extracted, placed in the cold and brain structures (hypothalamus, amygdala, prefrontal cortex) were isolated, immediately frozen in liquid nitrogen and stored at a temperature of -80°C until PCR analysis was performed. The data obtained were normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*GAPDH*) gene and calculated in relative units with respect to the expression value of the *GRLN-R* gene for each structure separately by method 2 ($-\Delta\Delta\text{C(T)}$).

RESULTS: In rats raised in conditions of social isolation, compared with the indicators of the control group and the group of animals with maternal deprivation ($p < 0.05$), an increase in the expression of the *GHSR1A* gene was noted in the hypothalamus. Whereas in rats after the stress of maternal deprivation in the amygdala there was an increase in the expression of the *GHSR1A* gene compared with the indicators in the control group of rats.

CONCLUSIONS: 1. In rats that survived weaning from the mother from the 2nd to the 12th postnatal day, a significant statistically significant increase in the expression of the *GHSR1A* gene was revealed in the hypothalamus in comparison with the control group and the social isolation group. 2. In rats raised in conditions of social isolation from their relatives, a significant statistically significant increase in the expression of the *GHSR1A* gene in the amygdala was revealed in comparison with the control group and the weaning group.

Keywords: maternal deprivation; growing up in isolation; ghrelin.

Received: 21.02.2023

Revised: 14.03.2023

Accepted: 28.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Стрессовое воздействие в раннем возрасте может иметь серьезные долгосрочные последствия для развития организма человека, приводящие к адаптационным нарушениям, повышенной тревожности, депрессии и другим психическим расстройствам [9, 17]. Действие стрессоров в первые недели после рождения влияет на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, в частности, на нейрогенез клеток гиппокампа [14]. Повторяющийся стресс может привести к изменениям в структуре и функции мозга, в том числе к ухудшению памяти и освоению навыков, уменьшению сопротивляемости к стрессу в будущем, снижению функции иммунной системы и повышению риска развития депрессии и других психических заболеваний.

Периодическое отделение от матери или материнская депривация (МД) по существу является мощным социальным хроническим стрессором, который может активировать ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники у крысят во время периода гипореактивности в течение первых двух недель после рождения [29].

Одно из последствий МД у крыс — резкое снижение уровня стрессоустойчивости и психических способностей, особенно в развитии ими социальных навыков. В экспериментальных работах на грызунах и приматах выявлено, что неблагоприятные условия среды в неонатальный период, по-видимому, играют критическую роль в установлении нейробиологической регуляции поведения и реакции на стресс.

В частности, было выявлено, что прерывание нормального взаимодействия матери и новорожденного вызывает стойкие изменения в нейробиологии, физиологии и эмоциональном поведении взрослых животных из-за дисрегуляции программирования реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [19].

МД у крыс также может вызывать различные нарушения в поведении. Такие животные неспособны адекватно взаимодействовать с другими особями своего вида, у них могут возникнуть сбои в поведении и даже агрессивность. Крысы, вынужденные расти без материнской заботы, имеют меньший объем гиппокампа, который отвечает за формирование памяти и обучение. Это означает, что эти животные имеют более слабые когнитивные способности, чем те, которые получали достаточную заботу со стороны матери.

При социальной изоляции (СИ) производят отделение от самок после молочного вскармливания и содержание в одиночных клетках до полового

созревания. Изоляция может быть полной (включая физическую, химическую и биологическую), то есть крысы не имеют никакого контакта с внешним миром и получают все необходимое питание и уход от исследователя. Выращивание в условиях изоляции также может привести к социальной дезорганизации и поведенческим проблемам у крыс. Крысы — социальные животные, и отсутствие контакта со своим обществом может привести к высоким уровням стресса и депрессии. Показано, что у животных, выращенных в условиях СИ от сородичей, повышается уровень тревожности, депрессивности и реактивности в ответ на подкрепляющие агенты среды, наблюдается гиперактивность и уязвимость к аддиктивному поведению [5]. Преобладание типичных паттернов поведения при социальной изоляции позволило нам специально выделить «синдром социальной изоляции» [6].

Результаты биохимических и молекулярных исследований подтвердили взаимосвязь нарушений поведения, вызванных СИ, с изменением активности ряда нейрохимических систем мозга [2, 3]. Интраназальное введение грелина у крыс, выращенных в условиях СИ, вызывает типичный анксиогенный эффект, проявление агрессии и снижение коммуникативного поведения. У крыс, выращенных в условиях СИ, антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 оказывает противоположное действие. Сделан вывод об участии грелиновой системы мозга в контроле эмоционально-исследовательского поведения крыс [4].

Ряд исследований демонстрирует взаимодействие системы грелина с различными нейротрансмиттерами и их рецепторами, включая моноамины, нейропептиды и эндоканнабиноиды [13, 16].

Грелин, вырабатываемый в слизистой оболочке желудка, воздействует на рецепторы грелина, расположенные на окончаниях близлежащего блуждающего нерва, который передает эти сигналы в ЦНС. Сигнал через одиночное ядро (NTS) продолговатого мозга является входом для дугообразного ядра гипоталамуса и передает электрический сигнал нейронам нейропептида Y (NPY). Грелин также присутствует в следовых количествах в ЦНС и действует как нейротрансмиттер [7, 22]. Таким образом, грелин может действовать как нейромедиатор, вырабатываемый в ЦНС.

Рецептор грелина (GHSR1A) широко распространен в организме, особенно в гипоталамусе — центре пищевой мотивации, также он локализован в чувствительной к стрессу миндалине и вентральной области покрышки, которые связаны с мотивацией питания [10, 11, 27]. При повторном

стрессе механизм, стимулирующий систему вознаграждения, становится сверхактивным, что приводит к переяданию.

Помимо хорошо зарекомендовавшей себя роли посредника пищевого поведения, система грелина также участвует во многих других функциях. В своей работе S.J. Spencer и соавт. [25] предложили грелин в качестве регулятора стрессовых реакций, поскольку его функция тесно связана с функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

За последнее время целый ряд исследований показал, что системное или центральное введение грелина увеличивает концентрацию кортикостерона в плазме крови у грызунов или кортизола у людей [8, 15]. Однако влияние грелина на адренокортикотропный гормон плазмы (АКТГ) представляется противоречивым. Так, например, в работе D. Stevanovic и соавт. [26] сообщалось о повышении уровня АКТГ и увеличении объема продуцирующих АКТГ клеток в гипофизе после центрального введения грелина [26], однако в исследовании M. Jensen и соавт. не выявлено изменений уровня АКТГ после центрального введения агониста грелина [16].

Цель — изучить влияние отделения от матери и социальной изоляции на уровень экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга крыс Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и этическими стандартами Российской Федерации по содержанию и об-

ращению с лабораторными животными. Подопытные животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), подержанием температуры 22 ± 2 °С.

Работу проводили на выводке, для его получения самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках ($40 \times 50 \times 20$ см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 19 ± 2 дня.

В работе было использовано 60 крыс-самцов (8 пометов) и сформированы три экспериментальные группы: контрольная ($n = 20$); материнская депривация (МД, $n = 20$); социальная изоляция (СИ, $n = 20$).

В нашем исследовании мы использовали две модели стрессового воздействия на ранних этапах онтогенеза: отделение от матери или материнская депривация (МД) и выращивание в условиях социальной изоляции (СИ).

МД включает в себя длительные периоды разлуки с основным воспитателем в результате различных факторов, например во время выпаса или транспортировки, раннего разведения после рождения, симуляции материнского отторжения и смерти матери. Модель МД включает ежедневное отделение (от 15 мин до 6 ч) пометов от самок в течение первых двух недель жизни. Вследствие этого выводок остается без защиты и ласки, которую обеспечивает мать.

Модель материнской депривации (МД). Крысята со 2-го по 12-й день постнатального периода помещались в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [1, 9]. После МД и молочного вскармливания крысят выращивали в пластиковых клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г (рис. 1).

Модель социальной изоляции (СИ). На 20-й день после рождения (сразу после молочного вскармливания) самцов рассаживали в индивидуальные клетки. В возрасте 90–100 дней животных брали в опыт. Индивидуальные клетки ($40 \times 25 \times 25$ см)

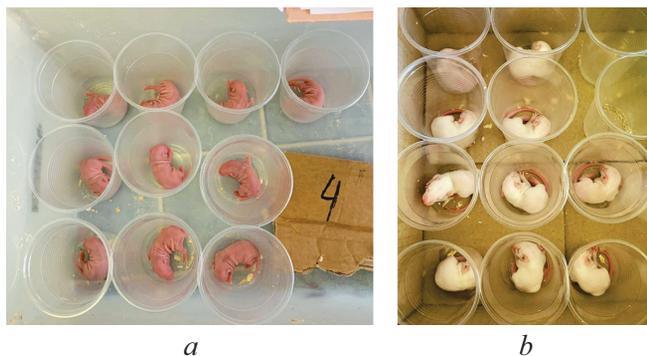


Рис. 1. Сеанс 3-часового отделения от матери: *a* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 3-й постродовой день; *b* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 10-й постродовой день

Fig. 1. 3-hour deprivation session: *a* — baby rats in individual plastic cups on the 3rd postnatal day; *b* — baby rats in individual plastic cups on the 10th postnatal day

Таблица / Table

Последовательности олигонуклеотидов, используемых для определения уровня экспрессии генов мРНК
Sequences of oligonucleotides used to determine the level of expression of mRNA genes

Ген / Gene	Прямой праймер / Forward primers	Обратный праймер / Reverse primers
<i>GAPDH</i>	5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'
<i>GRLN-R</i>	5'-CCTGGTGCCTTTGTCTCTTCTAC-3'	5'-GTTCTGCCTCTCCCAAGTCCC-3'

были сделаны таким образом, чтобы свести контакт крысы с человеком до минимума при уборке клетки. После каждого опыта животных возвращали в их жилые клетки.

На 90-й день жизни животных умерщвляли путем декапитации, мозг животных быстро извлекали, помещали в холод, с дальнейшим выделением структур мозга (гипоталамуса, миндалина, префронтальной коры), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Тотальную РНК выделяли из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Методом обратной транскрипции синтезировали кДНК в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы, Promega, США). ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green (Синтол, Россия), смесь специфических прямых и обратных праймеров, подобранных и синтезированных в компании «Beagle», Россия (см. таблицу). Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *GRLN-R* для каждой структуры отдельно методом $2^{-\Delta\Delta\text{C(T)}}$. Ген домашнего хозяйства (*GAPDH*) был выбран, исходя из того, что ранее проведенные исследования свидетельствуют о незначительном изменении экспрессии данного гена при различных экспериментальных условиях [24].

Статистическая обработка. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prism v. 6. Все данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У экспериментальных животных ПЦР с детекцией в режиме реального времени показала, что наблюдаются межгрупповые статистически достоверные различия уровня экспрессии гена *GHSR1A* в структурах головного мозга.

В гипоталамусе отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* у крыс, выращенных в условиях СИ, по сравнению с показателями у контрольной группы и группы животных с МД ($p < 0,05$). Однако в префронтальной коре достоверных межгрупповых изменений уровня экспрессии гена *GHSR1A* не отмечено. В миндалине выявлено повышение экспрессии гена *GHSR1A* у крыс после стресса МД по сравнению с показателями у контрольной группы крыс. В гипоталамусе и префронтальной коре изменений уровня экспрессии гена *GHSR1A* у крыс после стресса МД при этом не наблюдалось (рис. 2, 3).

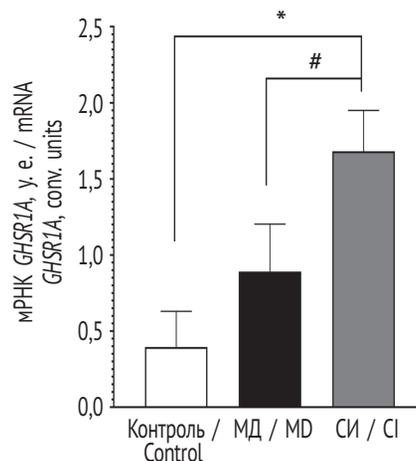


Рис. 2. Уровень мРНК *GHSR1A* в гипоталамусе мозга крыс. * $p < 0,05$ по отношению к группе контроля; # $p < 0,05$ по отношению к группе материнской депривации. Контроль – группа интактных животных; МД – группа отделения от матери; СИ – группа социальной изоляции

Fig. 2. The level of *GHSR1A* mRNA in the hypothalamus of the rat brain. * $p < 0.05$ in relation to the control group; # $p < 0.05$ in relation to the maternal deprivation group. Control – a group of intact animals; MD – a group of weaning from the mother; CI – a group of social isolation

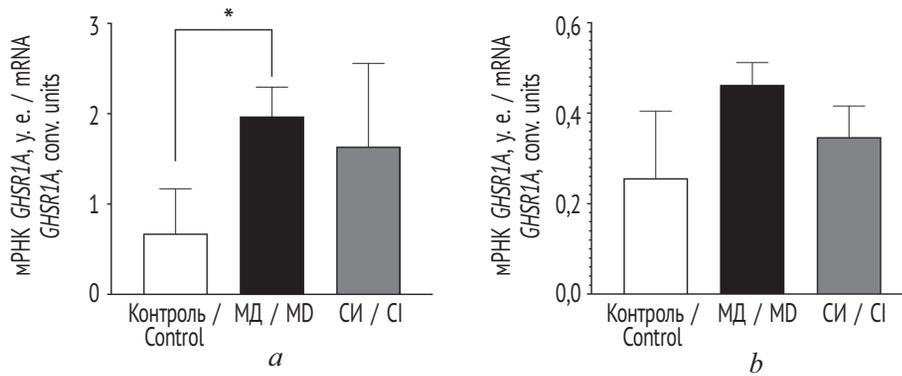


Рис. 3. Уровень мРНК *GHSR1A* в миндалевидном теле (а) и префронтальной коре (б) мозга крыс. * $p < 0,05$ по отношению к группе контроля. Контроль – группа интактных животных; МД – группа отделения от матери; СИ – группа социальной изоляции

Fig. 3. The level of *GHSR1A* mRNA in the amygdala (a) and prefrontal cortex (b) of the rat brain. * $p < 0.05$ relative to the control group. Control – a group of intact animals; MD – a group of weaning from the mother; CI – a group of social isolation

У крыс, выращенных в условиях СИ, наблюдалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* в гипоталамусе по сравнению с животными после МД. В миндалине и префронтальной коре различий уровня экспрессии гена *GHSR1A* у крыс, выращенных в условиях СИ по сравнению с группой крыс, подверженных стрессу МД, отмечено не было (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

На моделях стрессового воздействия на разных этапах онтогенеза было обнаружено, что у крыс, выращенных в условиях СИ, экспрессия рецептора грелина в гипоталамусе увеличивается. Эти данные подтверждают, что система грелина влияет на активность: доказано, что грелин индуцирует экспрессию *c-Fos* не только в дугообразном ядре гипоталамуса (ARC), но и в продуцирующих кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) клетках в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, и что система грелина может косвенно активировать нейроны CRF в PVN посредством ингибирования локального ГАМКергического тонуса [8, 12].

Одним из объяснений, как система грелина может влиять на поведение, связанное с когнитивными расстройствами, может быть его способность воздействовать на лимбическую систему. Такое предположение подтверждается данными, полученными в нашей работе, о том, что у животных, переживших сеансы 3-часовых отделений от матери, в миндалине отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* по сравнению с показателями в контрольной группе крыс. Эти эффекты могут быть результатом прямой активации *GHSR1A* в различ-

ных лимбических областях, таких как гиппокамп или миндалина, но также могут быть следствием активации *GHSR* в системах нейротрансмиттеров, проецирующихся на эти лимбические области [18]. Мишенью действия грелина при стрессе, по-видимому, служит система расширенной миндалины, которая включает центральную миндалину CeA, BNST, безымянную субстанцию и оболочку рFC, являясь экстрагипоталамической системой CRH [23]. Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркогенов [11].

Достоверных изменений в экспрессии *GHSR1A* в префронтальной коре на двух изученных нами моделях стрессового воздействия обнаружить не удалось.

Известно, что центральное ядро миндалины и ядро ложа конечной полоски оказывают регулирующее влияние на гипоталамус [20, 21, 28]. Результаты нашей работы продемонстрировали, что отделение от матери в раннем онтогенезе влияет преимущественно на экстрагипоталамический уровень регуляции грелина в головном мозге исследуемых животных, в то время как выращивание в условиях СИ в большей степени оказывает влияние на гипоталамическую систему его регуляции. Таким образом, нам удалось доказать, что хронический стресс депривации от матери в раннем онтогенезе или выращивание в условиях СИ вызывают увеличение экспрессии гена *GHSR1A*.

ВЫВОДЫ

1. У крыс, переживших отделение от матери со 2-го по 12-й постродовой день в гипоталамусе выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSRIA* в сравнении с группой контроля и группой социальной изоляции.

2. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей в миндалевидном теле выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSRIA* в сравнении с группой контроля и группой отделения от матери.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37.
2. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 35–42. DOI: 10.17816/PED12635-42
3. Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., и др. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переадаптацию и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс //

Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 189–202. DOI: 10.17816/RCF192189-202

4. 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
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 208 с.
6. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004.
7. Borchers S., Krieger J.-P., Maric I., et al. From an empty stomach to anxiolysis: Molecular and behavioral assessment of sex differences in the ghrelin axis of rats // Front Endocrinol. 2022. Vol. 13. ID 901669. DOI: 10.3389/fendo.2022.901669
8. Cabral A., Portiansky E., Sanchez-Jaramillo E., et al. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus // Psychoneuroendocrinology. 2016. Vol. 67. P. 27–39. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.027
9. Catani C., Jacob N., Schauer E., et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka // BMC Psychiatry. 2008. Vol. 8. ID33. DOI: 10.1186/1471-244X-8-33
10. Deschaine S.L., Leggio L. From "Hunger hormone" to "It's complicated": Ghrelin beyond feeding control // Physiology (Bethesda, Md.). 2022. Vol. 37, No. 1. P. 5–15. DOI: 10.1152/physiol.00024.2021
11. Deschaine S.L., Farokhnia M., Gregory-Flores A., et al. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data // Addict Biol. 2022. Vol. 27, No. 1. ID e13033. DOI: 10.1111/adb.13033
12. Dos-Santos R.C., Grover H.M., Reis L.C., et al. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons // Front Cell Neurosci. 2018. Vol. 12. ID275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275
13. Edwards A., Abizaid A. Driving the need to feed: insight into the collaborative interaction between ghrelin and endocannabinoid systems in modulating brain reward systems // Neurosci Biobehav Rev. 2016. Vol. 66. P. 33–53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.032
14. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects // Front Neuroendocrinol. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 180–192. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001

15. Hedegaard M.A., Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor // *Endocrinology*. 2020. Vol. 161, No. 4. ID bqaa020. DOI: 10.1210/endo/bqaa020
16. Jensen M., Ratner C., Rudenko O., et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016. Vol. 19, No. 5. ID pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123
17. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J., et al. Direct and indirect links between childhood maltreatment, posttraumatic stress disorder, and women's health // *Behav Med*. 2008. Vol. 33, No. 4. P. 125–136. DOI: 10.3200/BMED.33.4.125-136
18. Navarro G., Rea W., Quiroz C., et al. Complexes of ghrelin GHS-R1a, GHS-R1b, and dopamine D1 receptors localized in the ventral tegmental area as main mediators of the dopaminergic effects of ghrelin // *J Neurosci*. 2022. Vol. 42, No. 6. P. 940–953. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1151-21.2021
19. Ou-Yang B., Hu Y., Fei X.-Y., et al. A meta-analytic study of the effects of early maternal separation on cognitive flexibility in rodent offspring // *Dev Cogn Neurosci*. 2022. Vol. 56. ID 101126. DOI: 10.1016/j.dcn.2022.101126
20. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // *Biogerontology*. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
21. Pina M.M., Cunningham C.L. Ethanol-seeking behavior is expressed directly through an extended amygdala to midbrain neural circuit // *Neurobiol Learn Mem*. 2017. Vol. 137. P. 83–91. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.11.013
22. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A., et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation // *J Evol Biochem Phys*. 2022. Vol. 58. P. 1613–1622. DOI: 10.1134/S0022093022050295
23. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology*. 2019. Vol. 5, No. 3. P. 11–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
24. Sekste E.A., Lebedev A.A., Bychkov E.R., et al. Increase in the level of orexin receptor 1 (OX1R) mRNA in the brain structures of rats prone to impulsivity in behavior // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2022. Vol. 16, No. 1. P. 38–44. DOI: 10.1134/S1990750822010085
25. Spencer S.J., Emmerzaal T.L., Kozicz T., Andrews Z.B. Ghrelin's role in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: implications for mood disorders // *Biol Psychiatry*. 2015. Vol. 78, No. 1. P. 19–27. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.021
26. Stevanovic D., Milosevic V., Starcevic V.P., Severs W.B. The effect of centrally administered ghrelin on pituitary ACTH cells and circulating ACTH and corticosterone in rats // *Life Sci*. 2007. Vol. 80, No. 9. P. 867–872. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.11.018
27. Sustkova-Fiserova M., Charalambous C., Khryakova A., et al. The role of ghrelin/GHS-R1A signaling in nonalcohol drug addictions // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, No. 2. ID761. DOI: 10.3390/ijms23020761
28. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // *Front Med*. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
29. Zoicas I., Neumann I.D. Maternal separation facilitates extinction of social fear in adult male mice // *Behav Brain Res*. 2016. Vol. 297. P. 323–328. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.034

REFERENCES

1. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):27–37. (In Russ.)
2. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12635-42
3. Lebedev AA, Moskalev AR, Abrosimov ME, et al. 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF192189-202
4. 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
5. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK. *Dofamin i podkreplyayushchie sistemy mozga*. Saint Petersburg: Lan', 2002. 208 p. (In Russ.)
6. Shabanov PD, Meshcherov ShK, Lebedev AA. *Sindrom sotsial'noi izolyatsii*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2004. (In Russ.)
7. Borchers S, Krieger J-P, Maric I, et al. From an empty stomach to anxiety: molecular and behav-

- ioral assessment of sex differences in the ghrelin axis of rats. *Front Endocrinol.* 2022;13:901669. DOI: 10.3389/fendo.2022.901669
8. Cabral A, Portiansky E, Sanchez-Jaramillo E, et al. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;67:27–39. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.027
 9. Catani C, Jacob N, Schauer E, et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry.* 2008;8:33. DOI: 10.1186/1471-244X-8-33
 10. Deschaine SL, Leggio L. From "Hunger hormone" to "It's complicated": Ghrelin beyond feeding control. *Physiology (Bethesda, Md.).* 2022;37(1):5–15. DOI: 10.1152/physiol.00024.2021
 11. Deschaine SL, Farokhnia M, Gregory-Flores A, et al. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data. *Addict Biol.* 2022;27(1):e13033. DOI: 10.1111/adb.13033
 12. Dos-Santos RC, Grover HM, Reis LC, et al. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275
 13. Edwards A, Abizaid A. Driving the need to feed: insight into the collaborative interaction between ghrelin and endocannabinoid systems in modulating brain reward systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;66:33–53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.032
 14. Fenoglio KA, Brunson KL, Baram TZ. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(2):180–192. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001
 15. Hedegaard MA, Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor. *Endocrinology.* 2020;161(4):bqaa020. DOI: 10.1210/endocr/bqaa020
 16. Jensen M, Ratner C, Rudenko O, et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(5):pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123
 17. Lang AJ, Aarons GA, Gearity J, et al. Direct and indirect links between childhood maltreatment, posttraumatic stress disorder, and women's health. *Behav Med.* 2008;33(4):125–136. DOI: 10.3200/BMED.33.4.125-136
 18. Navarro G, Rea W, Quiroz C, et al. Complexes of ghrelin GHS-R1a, GHS-R1b, and dopamine D1 receptors localized in the ventral tegmental area as main mediators of the dopaminergic effects of ghrelin. *J Neurosci.* 2022;42(6):940–953. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1151-21.2021
 19. Ou-Yang B, Hu Y, Fei X-Y, et al. A meta-analytic study of the effects of early maternal separation on cognitive flexibility in rodent offspring. *Dev Cogn Neurosci.* 2022;56:101126. DOI: 10.1016/j.dcn.2022.101126
 20. Panchenko AV, Popovich IG, Egormin PA, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
 21. Pina MM, Cunningham CL. Ethanol-seeking behavior is expressed directly through an extended amygdala to midbrain neural circuit. *Neurobiol Learn Mem.* 2017;137:83–91. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.11.013
 22. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation. *J Evol Biochem Phys.* 2022;58:1613–1622. DOI: 10.1134/S0022093022050295
 23. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology.* 2019;5(3):11–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
 24. Sekste EA, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Increase in the level of orexin receptor 1 (OX1R) mRNA in the brain structures of rats prone to impulsivity in behavior. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2022;16(1):38–44. DOI: 10.1134/S1990750822010085
 25. Spencer SJ, Emmerzaal TL, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin's role in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: implications for mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2015;78(1):19–27. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.021
 26. Stevanovic D, Milosevic V, Starcevic VP, Severs WB. The effect of centrally administered ghrelin on pituitary ACTH cells and circulating ACTH and corticosterone in rats. *Life Sci.* 2007;80(9):867–872. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.11.018
 27. Sustkova-Fiserova M, Charalambous C, Khryakova A, et al. The role of ghrelin/GHS-R1A signaling in non-alcohol drug addictions. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):761. DOI: 10.3390/ijms23020761
 28. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front Med.* 2019;13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
 29. Zoicas I, Neumann ID. Maternal separation facilitates extinction of social fear in adult male mice. *Behav Brain Res.* 2016;297:323–328. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.034

◆ Информация об авторах

**Сарнг Саналович Пюрвеев* – ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; мл. научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Эдгар Артурович Сексте – канд. биол. наук, ст. научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3761-0525

Евгений Рудольфович Бычков – канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Николай Сергеевич Деданишвили – студент. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Наир Сабирович Тагиров – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Sarnng S. Pyurveev* – Assistant Professor, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Andrei A. Lebedev – PhD, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Edgar A. Sexte – PhD, Senior Research Associate, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3761-0525

Eugenii R. Bychkov – MD, PhD (Pathophysiology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Nikolay S. Dedanishvili – Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Nair S. Tagirov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Petr D. Shabanov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru