УДК [159.9 : 615.21] : 616.092.9
DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

П.Д. Шабанов[1, 2], А.А. Лебедев[1], В.И. Морозов[1]

РОЛЬ ГРЕЛИНА В КОНТРОЛЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО И ДВИГАТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ

[1] Институт экспериментальной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

Актуальность. Выживание человека в чрезвычайных ситуациях часто сопровождается формированием посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) как результата перенесенной острой психической травмы.

Цель. В опытах на крысах, подвергнутых острому эмоциональному стрессу, изучали поведенческие проявления экспериментального ПТСР и влияние на него грелина и его антагониста.

Методика. ПТСР моделировали помещением группы крыс к тигровому питону, который удушал и заглатывал одну из них, остальные переживали ситуацию неизбежного стресса. После стресса в течение 7 сут крысам ежедневно интраназально вводили грелин (20 мкг в 20 мкл) или его антагонист [D-Lys3]-GHRP-6 (10 мкг в 20 мкл). На 7-е сутки после стресса и введения веществ изучали поведение крыс по тестам «открытом поле», «чужак–резидент», в «приподнятом крестообразном лабиринте».

Результаты и их анализ. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 большей частью демонстрировал анксиолитическое действие («чужак–резидент» и «открытое поле»), но в «приподнятом крестообразном лабиринте» усиливал поведенческие проявления стресса, вызванного экспозицией крыс с питоном. В то же время, грелин либо не влиял на стрессогенное действие ПТСР (приподнятый крестообразный лабиринт), либо оказывал седативное (депримирующее) действие («чужак–резидент» и «открытое поле»).

Заключение. Приведенные данные подтверждают вовлечение системы грелина в контроль за двигательным и эмоциональным поведением при формировании ПТСР.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, посттравматическое стрессовое расстройство, грелин, антагонист грелина, поведение, крысы.

Введение

Выживание в чрезвычайных условиях часто сопровождается формированием посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) как результата перенесенной острой психической травмы. ПТСР проявляется не сразу после травмы, а отсроченно, причем период его латентного формирования, как правило, не сопровождается видимыми поведенческими нарушениями [8]. Это не предполагает назначения в указанный период лекарственного лечения транквилизаторами, которые обычно предписывают при ПТСР. Более того, их назначение в качестве средств патогенетической терапии при манифестации ПТСР не всегда эффективно, поскольку снимает в основном эмоциогенный компонент, мало влияя на вегетативные и гормональные сдвиги при формировании ПТСР [2, 24]. Последние часто рассматриваются как результат разбалансировки разных гормональных и пептидных систем, среди которых одна из ведущих – система грелина.

Пептидный гормон грелин, открытый в конце XX в. [23], вырабатывается в слизистой оболочке желудка и кишечника, состоит из 28 аминокислот и включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацил-грелин) и обестатин [12]. Грелиновый рецептор имеет две молекулярные формы: GHSR 1A и GHSR 1B, при этом биологическую активность связывают только с первой формой – GHSR 1A. Рецепторы GHSR 1A располагаются в основном в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также структурах голов-

✉ Шабанов Петр Дмитриевич – д-р мед. наук проф., зав. каф. фармакологии, Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6); зав. отд. нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12), e-mail: pdshabanov@mail.ru;

Лебедев Андрей Андреевич – д-р биол. наук проф., вед. науч. сотр. отд. нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12), e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;

Морозов Виталий Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12).

ного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [14, 17].

В большинстве экспериментальных исследований показано, что грелин принимает участие в регуляции аппетита [9, 13, 15, 16, 27], контролирует поисковое поведение нахождения психостимуляторов (амфетамина, кокаина) [11] и алкоголя [7, 21, 25] и участвует в физиологической реакции мозга на стресс [26]. Возможными мишенями участия грелина в стрессорной реакции рассматриваются кортиколиберин-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса и ряда экстрагипоталамических структур расширенной миндалины (центральное ядро миндалины, прилежащее ядро, ядро ложа конечной полоски и безымянная субстанция), опосредующих механизмы подкрепления и зависимости [14, 28]. Исследования показали, что периферическое и центральное введение грелина активирует кортиколибериновые нейроны [22] и, как следствие, гипоталамо-гипофизно-надпочечниковую систему [10, 20]. Активация этой системы важна, если грелин может выполнять защитную роль против развития депрессивных симптомов при хроническом стрессе [1, 18].

Материал и методы

Выбор животных. В работе были использованы 84 крысы-самца линии Вистар, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). В каждом опыте крыс разделяли на подгруппы (n = 10–12 крыс). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к пище (брикетированный корм) в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре окружающей среды (22 ± 2) °С. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Контроль составили крысы, которым интраназально закапывали физиологический раствор, в том числе 1-я группа крыс содержалась в обычных условиях, 2-я – с моделированием ПТСР. Крысы, получавшие интраназально антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6, образовали опытные группы, в том числе 3-я группа содержалась в обычных условиях, 4-я – с моделированием ПТСР. Крысы, получавшие интраназально грелин и содержащиеся в обычных условиях, составили 5-ю группу, а с моделированием ПТСР – 6-ю группу.

Моделирование ПТСР. Крыс-самцов линии Вистар подвергали процедуре острого психогенного стресса, помещая их в вольер (размеры 1,2 × 0,7 × 1,0 м) с голодным тигровым питоном (35 кг) на 25 мин. Питон в присутствии 20 крыс удушал одну из них и заглатывал, удовлетворяя свои пищевые потребности. Остальные крысы наблюдали за этим событием, подвергаясь стрессогенному воздействию. После этого крыс забирали из террариума, на протяжении 7 сут ежедневно интраназально вводили исследуемые пептидные препараты, затем на 7-е сутки проводили тестирование поведения, когда, по данным [4, 8], развиваются наиболее выраженные поведенческие нарушения.

Исследование поведения крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте». Поведение крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте» исследовали в установке, которая состояла из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с отрытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом – 1 м [6]. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в отрытых рукавах, число выглядываний из закрытых рукавов и число перебежек из рукава в рукав. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Исследование поведения крыс по тесту «открытое поле». Свободную двигательную активность животных исследовали по тесту «открытое поле», представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см [5]. 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. С помощью этографа регистрировали «локомоцию» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости), «обнюхивание», «вертикальные стойки», «неподвижность», «движение на месте» (изменение координат головы и корпуса в пределах условной окружности, центром которой являются задние конечности животного, координаты которых существенно не меняются), «заглядывание в норку», «стойки на стенку» (вертикальная стойка на задних лапах с упором передними на стенку вольера).

Исследование агрессии по тесту «чужак–резидент». Внутривидовое поведение изучали у половозрелых крыс-самцов по тесту «чужак–резидент» в соответствии с описанием этологического атласа [3]. Подопытное животное-«резидент» в течение 1 ч находилось в клетке размером 20×36×20 см, после чего к нему на 5 мин подсаживали второе животное – «чужака», крысу-самца заведомо меньших размеров (массой 170–180 г), 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.

Фармакологические вещества для анализа. В работе были использованы антагонист грелиновых рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 (cat. N 1922, Tocris, England), разведенный в дистиллированной воде 0,5 мг/мл, раствор вводили интраназально в дозе 10 мкг в 20 мкл (по 10 мкл в каждую ноздрю), и грелин крысиный (Ghrelinrat, cat. N 1465, Tocris, England), разведенный в дистиллированной воде 1 мг/мл, который вводили интраназально в дозе 20 мкг (по 10 мкл в каждую ноздрю). В качестве контроля вводили 0,9% раствор NaCl в эквивалентном объеме 20 мкл.

Статистические методы анализа. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ SPSS SigmaStat 3.0, GraphPadPrism 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 значении $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднеарифметическое значение и ошибку среднего.

Результаты и их анализ

В «приподнятом крестообразном лабиринте» оценивали анксиолитические/ анксиогенные свойства грелина и антагониста его рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6, которые вводили интраназально в течение 7 сут 1 раз/сут, начиная со дня стрессового воздействия, последнее введение было за 30 мин до проведения тестирования. Регистрировали время нахождения в светлых, темных рукавах, число свешиваний с платформы, груминговые реакции и число перебежек из рукава в рукав.

В 1-й группе крыс время нахождения в светлом рукаве составило (92,1 ± 21,0) с, время нахождения в темном рукаве – (207,8 ± 28,0) с, число свешиваний – (5,8 ± 1,1) акта, число перебежек по рукавам – (5,1 ± 1,2) акта, число актов груминга – 0,5 ± 0,5. Во 2-й группе стрессированных животных время нахождения в светлых рукавах составило (68,3 ± 43,2) с, время нахождения в темных рукавах – (231,6 ± 46,7) с, число свешиваний с платформы – (1,3 ± 0,5) акта, число перебежек из рукава в рукав – (1,6 ± 0,5) акта, число актов груминга – 0,1 ± 0,1. В 3-й группе животных время нахождения в светлых рукавах лабиринта составило (31,1 ± 13,4) с, время нахождения в темных рукавах – (268,8 ± 12,4) с, число перебежек из одного рукава в другой – (2,6 ± 1,2) акта, число свешиваний с платформы – (4,1 ± 1,5) акта, число актов груминга – 3,0 ± 1,6 (табл. 1).

В 4-й группе стрессированных животных время нахождения в светлых рукавах составило (25,6 ± 8,1) с, время нахождения в темных рукавах – (274,3 ± 8,3) с, число свешиваний – (1,3 ± 0,8) акта, число перебежек из рукава

Таблица 1

Поведение групп крыс в «приподнятом крестообразном лабиринте»

Показатель	Контроль (с физраствором)		С антагонистом рецепторов грелина		С грелином	
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Время нахождения в светлом рукаве, с	92,1 ± 21,0	68,3 ± 43,2*	31,1 ± 13,4*§	25,6 ± 8,1*§	68,5 ± 41,5*	67,7 ± 17,4*
Время нахождения в темном рукаве, с	207,8 ± 28,0	231,6 ± 46,7	268,8 ± 12,4	274,3 ± 8,3	231,5 ± 42,3	232,2 ± 15,9
Число свешиваний	5,8 ± 1,1	1,3 ± 0,5*	4,0 ± 1,5	1,3 ± 0,8*	1,5 ± 0,4*	3,6 ± 0,7#
Число перебежек из рукава в рукав	5,1 ± 1,2	1,6 ± 0,5*	2,6 ± 1,2*	1,7 ± 0,5*	2,5 ± 0,6*	7,0 ± 1,8#
Число актов груминга	0,5 ± 0,5	0,1 ± 0,1	3,0 ± 1,6*§	2,1 ± 0,8*§	0,0 ± 0,0*	1,1 ± 0,4

Здесь и в табл. 2, 3 – различия при $p < 0,05$: * относительно 1-й группы; § относительно 2-й и 4-й групп; # относительно 2-й и 6-й групп.

в рукав – (1,7 ± 0,5) акта, число актов груминга – 2,1 ± 0,8 (см. табл. 1).

Следовательно, процедура стрессирования у контрольных животных приводила к умеренной анксиогении, что сопровождалось снижением показателей пребывания в светлых рукавах лабиринта, числа свешиваний с платформы, числа перебежек из рукава в рукав и числа актов груминга. Антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6 при интраназальном введении интактным крысам и крысам 4-й группы оказывал сходный со стрессом результат, т. е. резко снижал время пребывания в освещенных рукавах лабиринта, число свешиваний с края платформы и число перебежек из рукава в рукав. По сути, у стрессированных животных антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6 усугублял проявления стресса, что выражалось низкими значениями показателей числа свешиваний с края платформы, числа перебежек из рукава в рукав и актов груминга.

В 5-й группе животных показатели теста «приподнятый крестообразный лабиринт» были следующие: время нахождения в светлом рукаве составило (68,5 ± 41,5) с, время нахождения в темном рукаве – (231,5 ± 42,3) с, число перебежек из рукава в рукав – (2,5 ± 0,6) акта, число свешиваний с платформы – (1,5 ± 0,4) акта, актов груминга не наблюдалось (см. табл. 1).

Наконец, в 6-й группе стрессированных животных показатели были следующие: время нахождения в светлом рукаве составило (67,7±17,4) с, время нахождения в темном рукаве – (232,2 ± 15,9) с, число свешиваний – (3,6 ± 0,7) акта, число перебежек из рукава в рукав – (7,0 ± 1,8) акта, число актов груминга – 1,1 ± 0,4 (см. табл. 1).

Следовательно, интраназально вводимый грелин 20 мкг в 20 мкл практически не менял показателей поведения у крыс, неподвергавшихся и подвергавшихся стрессированию. Значительные различия заключались в более высоких показателях числа свешиваний с краев платформы и числа перебежек из рукава в рукав у крыс с ПТСР в сравнении с неподвергшимися стрессированию крысами.

По тесту «открытое поле» исследовали свободную двигательную активность (табл. 2). Регистрировали несколько простых двигательных актов: вертикальную и горизонтальную активность, груминг, заглядывание в норки, количество болюсов. В 1-й группе животных число пересеченных секторов составляло 50,8 ± 7,1, число заглядываний в норки – (7,5 ± 1,5) акта, число принюхиваний – (7,5 ± 1,1) акта, число актов груминга – 2,6 ± 1,3, число вертикальных стоек – (4,5 ± 2,4) акта, число стоек с упором на стенку – (7,5 ± 1,8) акта, число болюсов дефекации – 3,6 ± 1,4.

Во 2-й группе крыс число пересеченных секторов составляло 50,6 ± 3,8, число заглядываний в норки – (15 ± 1) акт, число принюхиваний – (2,8 ± 0,8) акта, число актов груминга – 4,5 ± 2,5, число стоек с упором – (6,5 ± 1,0) акт, число вертикальных стоек – (0,5 ± 0,2) акта, число болюсов дефекации – 1,6 ± 0,6 (см. табл. 2).

В 3-й группе интактных крыс число пересеченных секторов составило 11,8 ± 2,6, число заглядываний в норки – (1,0 ± 0,5) акта, число принюхиваний – (5,5 ± 2,2) акта, число актов груминга – 0,3 ± 0,2, число вертикальных стоек – (1,5 ± 0,4) акта, число стоек с упором – (4,5 ± 1,2) акта, число болюсов дефекации – 2,1 ± 1,1 (см. табл. 2).

В 4-й группе стрессированных животных число пересеченных секторов составило 26,1 ± 4,6, число заглядываний в норки – (5,3 ± 1,3) акта, число принюхиваний – (12,1 ± 2,4) акта, число актов груминга – 1,3 ± 0,7, число вертикальных стоек – (0,8 ± 0,5) акта, число стоек с упором на

Таблица 2

Поведение групп крыс по тесту «открытое поле»

Показатель (число актов)	Контроль (с физраствором)		С антагонистом рецепторов грелина		С грелином	
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Груминг	2,6 ± 1,3	4,5 ± 2,5*	0,3 ± 0,2*§	1,3 ± 0,7§	1,6 ± 0,9	2,8 ± 1,0#
Число пересеченных секторов	50,8 ± 7,1	50,6 ± 3,8	11,8 ± 2,6*§	26,1 ± 4,6*§	23,0 ± 3,0*#	24,2 ± 3,3*#
Движение в секторе	4,8 ± 0,9	2,6 ± 0,7	1,3 ± 0,8*	4,7 ± 0,6	4,8 ± 1,0	8,0 ± 1,5*#
Принюхивание	7,5 ± 1,1	2,8± 0,8*	5,0 ± 2,2	12,1 ± 2,4	15,0 ± 1,2*#	9,7 ± 1,1#
Замирание	1,3 ± 0,6	0,5 ± 0,3*	1,8 ± 0,6	3,6 ± 0,4*§	1,3 ± 0,4	9,8 ± 0,9*#
Стойки	4,5 ± 2,4	0,5 ± 0,2*	1,5 ± 0,4*	0,8 ± 0,5*	2,0 ± 1,1*#	1,6 ± 0,9*#
Стойки с упором	7,5 ± 1,8	6,5 ± 1,0	4,5 ± 1,2	5,5 ± 1,2	2,8 ± 0,7*	5,1 ± 0,8
Заглядывание в норки	7,5 ± 1,5	15,0 ± 1,0*	1,0 ± 0,5*§	5,3 ± 1,3§	3,1 ± 0,9*#	6,2 ± 1,7*
Болюсы	3,6 ± 1,4	1,6 ± 0,6	2,1 ± 1,1	3,0 ± 0,8	1,6 ± 1,2*	2,0 ± 0,7

стенку – (5,5 ± 1,2) акта, число болюсов дефекации – 3,0 ± 0,8 (см. табл. 2).

Следовательно, острый психогенный стресс у контрольных крыс не меняет двигательную активность (число пересеченных квадратов, движение в секторе, стойки с упором), но вдвое повышает исследовательскую активность (норковый рефлекс) и груминговые реакции, снижая эмоциональность (болюсы дефекации).

Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 10 мкг в 20 мкл, вводимый интраназально, у крыс 3-й группы резко снижал двигательную активность (в 4,5 раза горизонтальную и менее существенно вертикальную) и почти блокировал исследовательскую активность и груминговые реакции. У крыс 4-й группы с ПТСР антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 оказывал сходное, но менее выраженное угнетающее действие на двигательную активность, частично восстанавливая исследовательскую активность (норковый рефлекс) и груминговые реакции (см. табл. 2).

В 5-й группе животных число пересеченных секторов составило 23 ± 3, число заглядываний в норки – (3,1 ± 0,9) акта, число принюхиваний – (15,0 ± 1,2) акта, число актов груминга – 1,6 ± 0,9. Число вертикальных стоек в данной группе составило (2,0 ± 1,1) акта, число стоек с упором – (2,8 ± 0,7) акта, число болюсов дефекации – 1,6 ± 1,2 (см. табл. 2).

В 6-й группе стрессированных животных число пересеченных секторов составило 24,2 ± 3,3, число заглядываний в норки – (6,2 ± 1,7) акта, число принюхиваний – (9,7 ± 1,1) акта, число актов груминга – 2,8 ± 1,0, число стоек с упором – (5,1 ± 0,8) акта, число вертикальных стоек – (1,6 ± 0,9) акта, число болюсов дефекации – 2,0 ± 0,7 (см. табл. 2).

Следовательно, грелин 20 мкг в 20 мкл, вводимый интраназально, оказывал сходное депримирующее действие на крыс, неподвергавшихся и подвергавшихся стрессированию, но у крыс с ПТСР более значимо восстанавливал исследовательскую активность (норковый рефлекс), груминговые реакции при высоких значениях показателя «замирание», свидетельствующего о сохранении реакции страха.

По тесту «чужак–резидент» определяли коммуникативные поведенческие акты, проявления агрессии, а также общее число двигательных актов (табл. 3). В 1-й группе контрольных крыс число актов коммуникации составило 12,1 ± 3,2, актов агрессии не наблюдалось. В 3-й группе крыс число актов коммуникации составило 18,1 ± 3,6, актов агрессии выявлено также не было.

Во 2-й группе стрессированных животных (активный контроль) число актов коммуникации составило 10,8 ± 1,0, актов агрессии не наблюдалось. В 4-й группе стрессированных животных число актов коммуникации составило 9,5 ± 1,0, актов агрессивного поведения также не было выявлено (см. табл. 3).

Следовательно, стрессирование крыс помещением в клетку с питоном существенно не влияло на структуру поведения (агрессии/защиты), за исключением умеренного снижения вертикального компонента двигательной активности. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 10 мкг в 20 мкл, вводимый интраназально, у крыс, не подвергавшихся стрессированию, повышал коммуникативные компоненты поведения, но увеличивал число замираний (свидетельство сохранения реакции страха). У крыс, перенесших ПТСР, антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 нормализовал коммуникабельность животных, снижал двигательную активность, число замираний и груминговые реакции. Все перечисленное свидетельствует об анксиолитическом действии [D-Lys3]-GHRP-6 у крыс с ПТСР.

В 5-й группе животных число актов коммуникации составило 9,3 ± 0,7, актов агрессии выявлено не было. Наконец, в 6-й группе стрессированных животных число актов коммуникации составило 9,3 ± 0,9, число актов агрессии составило 0,1 ± 0,1 (см. табл. 3).

Таблица 3

Поведение групп крыс по тесту «чужак–резидент»

Показатель (число актов)	Контроль (с физраствором)		С антагонистом рецепторов грелина		С грелином	
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Груминг	2,5 ± 0,8	2,1 ± 1,4	3,1 ± 1,7§	1,0 ± 0,3	1,6 ± 0,9	0,6 ± 0,3*#
Замирание	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,3	6,5 ± 0,9*§	1,5 ± 0,6	2,0 ± 0,3	4,7 ± 1,4*#
Стойка	12,8 ± 3,5	7,8 ± 2,7*	12,3 ± 2,1	6,3 ± 0,9*	10,1± 1,6	5,5 ± 1,5*
Коммуникация	12,1 ± 3,2	10,8 ± 1,0	18,1 ± 3,6*	9,5 ± 1,0*	9,3 ± 0,7	9,3 ± 0,9
Агрессия	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1*#

Следовательно, грелин 20 мкг в 20 мкл, вводимый интраназально, не менял поведения (агрессии/защиты) у крыс, не подвергшихся острому психогенному стрессу. Напротив, у крыс, перенесших стрессогенную ситуацию, грелин почти вдвое уменьшал вертикальную двигательную активность и груминговые реакции, при этом показатели коммуникативности не менялись, а число замираний (показатель страха) и компоненты агрессивного поведения возрастали. Это указывает на отсутствие у грелина типичных анксиолитических свойств, но наличие седативного действия на двигательную активность.

Обсуждение. Под психической травмой понимается сильное, относительно краткое воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других, и формированию соматических нарушений [8]. В наших исследованиях психическая травма моделировалась стрессирующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [4, 8].

В «приподнятом крестообразном лабиринте» процедура стрессирования у контрольных животных выявила умеренную анксиогению, что сопровождалось снижением показателей пребывания в светлых рукавах лабиринта, числа свешиваний с платформы, числа перебежек из рукава в рукав и числа актов груминга. Антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6 при интраназальном введении интактным крысам и крысам, подвергшимся стрессированию, оказывал у животных сходный со стрессом результат. По сути, у стрессированных животных антагонист грелина [D-Lys3]-GHRP-6 усугублял стресс, что проявлялось более низкими значениями показателей числа свешиваний с края платформы, числа перебежек из рукава в рукав и актов груминга. Напротив, интраназально вводимый грелин практически не менял показателей поведения у крыс, неподвергавшихся и подвергавшихся стрессированию.

По тесту «открытое поле» острый психогенный стресс у контрольных крыс не менял двигательную активность (число пересеченных квадратов, движение в секторе, стойки с упором), но вдвое повышал исследовательское поведение (норковый рефлекс) и груминговые реакции, снижая эмоциональность (болюсы дефекации). Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 у крыс, неподвергавшихся стрессированию, резко снижал двигательную активность (в 4,5 раза горизонтальную и менее существенно вертикальную) и почти блокировал исследовательскую активность и груминговые реакции. У крыс с ПТСР антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 оказывал сходное, но менее выраженное угнетающее действие на двигательную активность, частично восстанавливая исследовательскую активность (норковый рефлекс) и груминговые реакции. В то же время, грелин оказывал сходное с эффектами антагониста депримирующее действие на крыс, неподвергавшихся и подвергавшихся стрессированию, но у крыс с ПТСР более значимо восстанавливал исследовательскую активность (норковый рефлекс), груминговые реакции при высоких значениях показателя «замирание», свидетельствующего о сохранении реакции страха.

Наконец по тесту «чужак–резидент» стрессирование крыс существенно не влияло на структуру поведения (агрессии/защиты), за исключением умеренного снижения вертикального компонента двигательной активности. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 у крыс, неподвергавшихся стрессированию, повышал коммуникативные компоненты поведения, но увеличивал число замираний (свидетельство сохранения реакции страха). У крыс, перенесших ПТСР, антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 нормализовал коммуникабельность животных, снижал двигательную активность, число замираний и груминговые реакции. Все перечисленное свидетельствует об анксиолитическом действии [D-Lys3]-GHRP-6 у крыс с ПТСР. В то же время, грелин не менял поведения (агрессии/защиты) у крыс, неподвергшихся острому психогенному стрессу. Напротив, у крыс, перенесших стрессогенную ситуацию, грелин почти вдвое уменьшал вертикальную двигательную активность и груминговые реакции, при этом показатели коммуникативности не менялись, а число замираний (показатель страха) и компоненты агрессивного поведения возрастали. Это указывает на отсутствие у грелина типичных анксиолитических свойств, но наличие седативного действия.

Заключение

Следовательно, в приведенных поведенческих исследованиях антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 большей частью демонстрировал анксиолитическое действие («чужак–резидент» и «открытое поле»), но в «приподнятом крестообразном лабиринте» усиливал поведенческие проявления стрес-

са, вызванного экспозицией крыс с питоном. В то же время, грелин либо не влиял на стрессогенное действие ПТСР («приподнятый крестообразный лабиринт»), либо оказывал седативное (депримирующее) действие («чужак–резидент» и «открытое поле»). Приведенные данные подтверждают вовлечение системы грелина в контроль за двигательным и эмоциональным поведением при формировании ПТСР. Это вполне согласуется с данными других исследователей [1, 26], отметивших значимость грелиновой системы мозга для реагирования на стрессогенную ситуацию. Если допустить, что грелин и его дериваты (дезацетил-грелин) действуют на разные молекулярные мишени [4], становится понятной неоднозначность полученных нами результатов. Более конкретно следует отметить, что сам грелин вовлекает в свои эффекты, прежде всего, GHSR 1A-рецепторы, тогда как дезацетил-грелин, его стабильный в крови и наиболее широко распространенный дериват (около 80–85% всех форм грелина), действует преимущественно через рецепторы кортиколиберина. Отсюда мы имеет разнонаправленные, но довольно типичные анксиолитические (чаще) и анксиогенные (реже) эффекты и грелина, и его антагониста, проявляющиеся в разных поведенческих моделях. Суть этих различий, по-видимому, определяется не только вовлечением GHSR 1A-рецепторов грелина, но и кортиколибериновых рецепторов, имеющих более широкое распространение и функциональные возможности.

Литература

1. Виноградов П.М., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. [и др.]. Антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 снижает экспрессию условной реакции предпочтения места этанола у крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2015. Т. 13, № 2. С. 27–33.
2. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Тиссен И.Ю. [и др.]. Влияние блокатора грелиновых рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 на содержание и обмен моноаминов в симметричных зонах мозга крыс, хронически потреблявших алкоголь // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 48–56.
3. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. СПб. : Элби-СПб, 2007. 356 с.
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 // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 22–27.
5. 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 // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т. 15, № 4. С. 38–45.
6. 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 // Психич. здоровье. 2017. № 5. С. 3–11.
7. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А. Влияние грелина и его антагониста [D-Lys3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизированных крыс // Изв. Рос. воен.-мед. акад. 2016. Т. 35, № 4. С. 41–46.
8. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А. [и др.]. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 28–37.
9. Abizaid A., Liu Z.W., Andrews Z.B. [et al.]. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116, N 12. P. 3229.
10. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M. et al. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents // PLoS One. 2012.
11. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A. Food-deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats // Science. 1979. Vol. 205, N 4403. P. 319–321.
12. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M. [et al.]. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // Pharmacol. Rev. 2009. N 61. P. 430–481.
13. Cummings D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight // Physiol. Behav. 2006. N 89. P. 71–84.
14. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons // Neurosci. 1993. N 53. P. 303–306.
15. Druce M.R., Wren A.M., Park A.J. [et al.]. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. Int // J. Obesity (London). 2005. N 29. P. 1130–1136.
16. Egecioglu E., Jerlhag E., Salome N. [et al.]. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents // Addict. Biol. 2010. Vol. 15, N 3. P. 304–311.
17. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. [et al.]. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 2002. N 87. P. 2988.
18. Gualillo O., Caminos J.E., Nogueiras R. [et al.]. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy // Obesity Res. 2002. Vol. 10, N 7. P. 682–687.

19. 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. N 223. P. 94–103.

20. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. [et al.]. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release // Science. 1996. Vol. 273, N 5277. P. 974–977.

21. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L. et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system // Addict. Biol. 2011. Vol. 16, N 1. P. 82–91.

22. Kaur S., Ryabinin A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of perioculomotorurocortin-containing neurons // Alcoholism Clin. Exp. Res. 2010. Vol. 34, N 9. P. 1525–1534.

23. Kojima M., Hosoda H., Date Y. [et al.]. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. N 402. P. 656–660.

24. Kroemer N.B., Krebs L., Kobiella A. [et al.]. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures // Addict. Biol. 2012. N 8. P. 855–862.

25. Lyons A.M., Lowery E.G., Sparta D.R. [et al.]. Effects of food availability and administration of orexigenic and anorectic agents on elevated ethanol drinking associated with drinking in the dark procedures // Alcoholism Clin.Exp. Res. 2008. Vol. 32, N 11. P. 1962–1968.

26. 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. N 32. P. 632–639.

27. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. [et al.]. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67, N 9. P. 880–886.

28. 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, N 3. P. 528–548.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 28.02.2018 г.

Для цитирования. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 1. С. 65–74. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

The role of ghrelin in control of emotional, explorative and motor behavior in experimental posttraumatic stress disorder

Shabanov P.D.[1, 2], Lebedev A.A.[1], Morozov V.I.[1]

[1] Institute of Experimental Medicine (12, Acad. Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russia);
[2] Kirov Military Medical Academy (6, Acad. Lebedev Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

✉ Petr Dmitrievich Shabanov – Dr. Med. Sci. (Pharmacology) Prof., Head and Professor, Dept. of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy (6, Acad. Lebedev Str., St. Petersburg, 194044); Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine (12, Acad. Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: pdshabanov@mail.ru;

Andrei Andreevich Lebedev – Dr. Biol. Sci. (Pharmacology) Prof. Senior Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine (12, Acad. Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;

Vitalii Ivanovich Morozov – PhD (Therapy), Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine (12, Acad. Pavlov Str., St. Petersburg, 197376, Russia)

Abstract

Relevance. Human survival in emergencies is often accompanied by the formation of post-traumatic stress disorder (PTSD) as a result of acute mental trauma.

Intention. To study behavioral signs of experimental posttraumatic stress disorder (PTSD) and effects of ghrelin and its antagonist in the experiments on rats exposed to an acute psychoemotional stress.

Methods. PTSD was modelled by placing a group of rats to a tiger python who seized and swallowed one of them, others experienced unescapable stress. Then ghrelin (20 μg in 20 μl) or its antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 (10 μg in 20 μl) were administered intranasally daily for 7 days. On 7th day after stress and administration of drugs, the behavior of rats was studied using open field, elevated plus maze and intruder-resident tests.

Results and Discussion. Ghrelin antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 demonstrated mainly anxiolytic effect (open field and intruder-resident tests) but increased behavior signs of python-induced stress in the elevated plus maze. At the same time, ghrelin did not alter PTSD signs (elevated plus maze) or exerted sedative (suppressive) action (open field and intruder-resident tests).

Conclusion. Therefore, the data support the involvement of ghrelin system in controlling motor and emotional behavior during PTSD development.

Keywords: psychoemotional stress, posttraumatic stress disorder, ghrelin, ghrelin antagonist, behavior, rats.

References

1. Vinogradov P.M., Tissen I.Yu., Lebedev A.A. [et al.]. Antagonist retseptorov grelina [D-Lys3]-GHRP-6 snizhaet ekspressiyu uslovnoi reaktsii predpochteniya mesta etanola u krys [Antagonist of ghrelin receptors [D-Lys3]-GHRP-6 reduces expression of place preference conditioned reaction of ethanol in rats]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2015. Vol. 13, N 2. Pp. 27–33. (In Russ.)

2. Karpova I.V., Bychkov E.R., Tissen I.Yu. [et al.]. Vliyanie blokatora grelinovykh retseptorov [D-Lys3]-GHRP-6 na soderzhanie i obmen monoaminov v simmetrichnykh zonakh mozga krys, khronicheski potreblyavshikh alkogol' [Effect of [D-Lys3]-GHRP-6, a blocker of ghrelin receptor, on the contents and turnover of monoamines in symmetrical zones of the brain of rats taking ethanol chronically]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2017. Vol. 15, N 3. Pp. 48–56. (In Russ.)

3. Mikheev V.V., Shabanov P.D. Farmakologicheskaya asimmetriya mozga [Pharmacological asymmetry of the brain]. Sankt-Peterburg. 2007. 356 p. (In Russ.)

4. Khokhlov P.P., Tsikunov S.G., Tissen I.Yu. [i dr.] Effekty agonista i antagonista grelina na uroven' endogennogo dezatsil-grelina v strukturakh limbicheskoi sistemy mozga pri psikhoemotsional'nom stresse u krys [Effects of both agonist and antagonist of ghrelin on the level of endogenous desacyl-ghrelin in structures of the limbic brain system in psychoemotional stress in rats]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2017. Vol. 15, N 3. Pp. 22–27. (In Russ.)

5. Shabanov P.D., Vinogradov P.M., Lebedev A.A. [et al.]. Grelinovaya sistema mozga uchastvuet v kontrole emotsional'no-issledovatel'skogo povedeniya i dvigatel'noi aktivnosti krys, vyrashchennykh v usloviyakh stressa sotsial'noi izolyatsii [Ghrelin system of the brain participates in control of emotional and explorative behavior and motor activity of rats reared in conditions of social isolation stress]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2017. Vol. 15, N 4. Pp. 38–45. (In Russ.)

6. Shabanov P.D., Vinogradov P.M., Lebedev A.A., Morozov V.I. Grelinovaya sistema mozga uchastvuet v kontrole emotsional'no-issledovatel'skogo povedeniya i dvigatel'noi aktivnosti krys, vyrashchennykh v usloviyakh stressa sotsial'noi izolyatsii [The brain ghrelin system participates in regulation of emotional and explorative behavior and motor activity in rats growing in conditions of social isolation stress]. *Psikhicheskoe zdorov'e* [The Russian mental health]. 2017. N 5. Pp. 3–11. (In Russ.)

7. Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A. Vliyanie grelina i ego antagonista [D-Lys3]-GHRP-6 na uslovnuyu reaktsiyu predpochteniya mesta etanola u khronicheski alkogolizirovannykh krys [Effect of ghrelin and its antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 on the conditioned reaction of place preference of ethanol in chronically alcoholized rats]. *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* [Izvestiya of the Russian Military Medical Academy]. 2016. Vol. 35, N 4. Pp. 41–46. (In Russ.)

8. Yakushina N.D., Tissen I.Yu., Lebedev A.A. [et al.]. Vliyanie intranazal'no vvodimogo grelina na proyavleniya kompul'sivnogo povedeniya i uroven' trevozhnosti u krys posle vital'nogo stressornogo vozdeistviya [Effects of intranasal ghrelin on both the compulsive behavior signs and anxiety level in rats following vital stressor exposure]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2017. Vol. 15, N 3. Pp. 28–37. (In Russ.)

9. Abizaid A., Liu Z.W., Andrews Z.B. [et al.]. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J. Clin. Invest*. 2006. Vol. 116, N 12. Pp. 3229.

10. Cabral A., Suescun O., Zigman J.M. [et al.]. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF Neurons in rodents. *PLoS One*. 2012.

11. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A. Food-deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science*. 1979. Vol. 205, N 4403. Pp. 319–321.

12. Chen Ch.-Y., Asakawa A., Fujimiya M. [et al.]. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol. Rev*. 2009. N 61. Pp. 430–481.

13. Cummings D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol. Behav*. 2006. N 89. Pp. 71–84.

14. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neurosci*. 1993. N 53. Pp. 303–306.

15. Druce M.R., Wren A.M., Park A.J. [et al.]. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int. J. Obesity* (London). 2005. N 29. Pp. 1130–1136.

16. Egecioglu E., Jerlhag E., Salome N. [et al.]. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict. Biol*. 2010. Vol. 15, N 3. P. 304–311.

17. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. [et al.]. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. 2002. N 87. Pp. 2988.

18. Gualillo O., Caminos J.E., Nogueiras R. [et al.]. Effect of food restriction on ghrelin in normal-cycling female rats and in pregnancy. *Obesity Res*. 2002. Vol. 10, N 7. Pp. 682–687.

19. 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. N 223. Pp. 94–103.

20. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. [et al.]. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996. Vol. 273, N 5277. Pp. 974–977.

21. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L. et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system. *Addict. Biol*. 2011. Vol. 16, N 1. Pp. 82–91.

22. Kaur S., Ryabinin A.E. Ghrelin receptor antagonism decreases alcohol consumption and activation of perioculomotorurocortin-containing neurons. *Alcoholism Clin. Exp. Res*. 2010. Vol. 34, N 9. Pp. 1525–1534.

23. Kojima M., Hosoda H., Date Y. [et al.]. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999. N 402. Pp. 656–660.

24. Kroemer N.B., Krebs L., Kobiella A. [et al.]. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addict. Biol*. 2012. N 8. Pp. 855–862.

25. Lyons A.M., Lowery E.G., Sparta D.R. [et al.]. Effects of food availability and administration of orexigenic and anorectic agents on elevated ethanol drinking associated with drinking in the dark procedures. *Alcoholism Clin. Exp. Res*. 2008. Vol. 32, N 11. Pp. 1962–1968.

26. 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. N 32. Pp. 632–639.

27. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. [et al.]. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 9. Pp. 880–886.

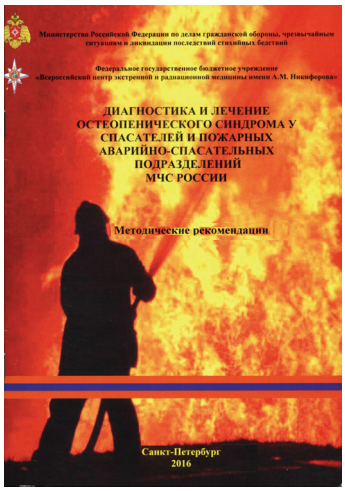
28. Zigman J.M., Jones J.E., Lee C.E. [et al.]. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J. Comp. Neurol*. 2006. Vol. 494, N 3. Pp. 528–548.

Received 28.02.2018

For citing: Shabanov P.D., Lebedev A.A., Morozov V.I. Rol' grelina v kontrole emotsional'nogo, issledovatel'skogo i dvigatel'nogo povedeniya pri eksperimental'nom posttravmaticheskom stressovom rasstroistve. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 1. Pp. 65–74. **(In Russ.)**

Shabanov P.D., Lebedev A.A., Morozov V.I. .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. N 1. Pp. 65–74. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

Вышла в свет книга



Диагностика и лечение остеопенического синдрома у спасателей и пожарных аварийно-спасательных подразделений МЧС России : метод. рекомендации / И.И. Шантырь, Г.Г. Родионов, С.В. Дударенко, Л.Б. Дрыгина, О.М. Астафьев, М.В. Санников, И.Э. Ушал, И.Д. Никифорова, Е.М. Харламычев, М.В. Яковлева, Е.А. Колобова, Е.В. Белогурова, Ю.А. Соболевская, Е.И. Павлова ; под ред. С.С. Алексанина ; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2016. 48 с.

ISBN 978-5-906841-89-6. Тираж 100 экз.

Представлен анализ распространенности факторов риска развития остеопении у пожарных. С этой целью в этой профессиональной группе проанализированы заболеваемость костно-мышечной системы и органов пищеварения, количественная и качественная адекватность питания, распространенность курения, состояние микробиоты кишечника и ряд других биохимических показателей. Приведены результаты измерения максимальной плотности костной ткани у пожарных в группах по возрасту и стажу профессиональной деятельности. Оценены взаимосвязи показателей минеральной плотности костной ткани и состояния биоэлементного статуса у пожарных. Значительный раздел методических рекомендаций посвящен основным направлениям профилактики остеопении и принципам лечения в случае постановки диагноза остеопороз. Рекомендации подготовлены в рамках научно-исследовательской работы «Диагностика, профилактика и лечение остеопенического синдрома у спасателей и пожарных аварийно-спасательных подразделений МЧС России» (п. 1-1-5.2-1/Б2 плана научно-технической деятельности МЧС России на 2013–2015 годы). Издание рекомендовано аспирантам, ординаторам, врачам, проводящим диспансеризацию и оказывающим специализированную помощь спасателям и сотрудникам Государственной противопожарной службы МЧС России.