

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.33-002.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).250-258

ГРНТИ 76.29.34

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ НЕЙРОПЕПТИДА ГРЕЛИНА В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА

Нетеса М. А.^{1,2}, Бобков П. С.^{1,2}, Дробленков А. В.^{1,2}

¹Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия)

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

Аннотация 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. Установлено, что краткосрочное переживание стресса выражается эрозивным воспалением слизистой оболочки, гибелью многих слизистых клеток, а также увеличением степени мукоидно-клеточной дифференцировки экзокриноцитов. 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. При помощи обзорного окрашивания гистологических срезов, иммуногистохимических и морфометрических методов устанавливали реактивные изменения грелин-продуцирующих эндокриноцитов желудка и гипоталамуса, а также элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса и после заместительной терапии. Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается устойчивыми дегенеративными изменениями ГПЭК (грелин-продуцирующие эндокринные клетки), эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. В физиологические и фармакологические эксперименты по моделированию развития организма на разных уровнях его организации и ряда важнейших функциональных расстройств (памяти, насыщения, стресса, аддикции) всё чаще вовлекают нейропептидные регуляторные системы (грелина, кассептинов, орексинов, динорфина и других). Адаптивные изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены модулирующим влиянием грелина на кортиколиберин-продуцирующие нейроны. Между тем, сведения об их функциональной морфологии ещё только начинают накапливаться.

Ключевые слова: грелин, эндокринные клетки, стресс, слизистая оболочка желудка, реактивные изменения

Для цитирования: Нетеса М. А., Бобков П. С., Дробленков А. В. Значение системы нейропептида грелина в механизмах адаптации после экспериментального стресса // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 250-258. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).250-258

Research Article

SIGNIFICANCE OF THE NEUROPEPTIDE GHRELIN SYSTEM IN MECHANISMS OF ADAPTATION AFTER EXPERIMENTAL STRESS

Netesa M. A.^{1,2}, Bobkov P. S.^{1,2}, Droblenkov A. V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia)

²Saint Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia)

Abstract The work is devoted to the analysis of indicators of the reactivity of the ghrelin system in the model of psychogenic stress. In recent years, it has been shown that the significance of the ghrelin system of the brain is not limited to the regulation of energy balance and eating behavior. It has been established that short-term stress

experience is expressed by erosive inflammation of the mucous membrane, the death of many mucous cells, as well as an increase in the degree of mucoid cell differentiation of exocrinocytes. Along with other peptide regulatory systems, it plays an important role in the mechanisms of stress, reinforcement and addiction. Therefore, it is advisable to consider the elements of this system, first of all, as molecular targets of pharmacological action in order to correct the states of addiction and post-stress disorders. Using histological, immunohistochemical and morphometric methods, reactive changes in ghrelin-producing endocrinocytes of the stomach and hypothalamus, as well as elements of the inner part of the gastric mucosa, were established in the model of psychogenic stress and after replacement therapy. The short-term experience of psychogenic stress in the experimental model is expressed by persistent degenerative changes in GPEC (ghrelin-producing endocrine cells), erosive inflammation of the gastric mucosa, the death of many mucous cells, and an increase in mucus production in viable epithelial cells. Neuropeptide regulatory systems (ghrelin, kisspeptins, orexins, dynorphin, and others) are increasingly involved in physiological and pharmacological experiments on modeling the development of an organism at different levels of its organization and a number of major functional disorders (memory, satiety, stress, addictions). The adaptive changes observed in the gastric mucosa after stress and ghrelin replacement therapy may be due to the modulating effect of ghrelin on corticoliberin-producing neurons. Meanwhile, information about their functional morphology is just beginning to accumulate.

Keywords: ghrelin, endocrine cells, stress, gastric mucosa, reactive changes

For citation: Netesa M. A., Bobkov P. S., Droblenkov A. V. Significance of the neuropeptide ghrelin system in mechanisms of adaptation after experimental stress // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 250-258. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).250-258

Введение

Выживание в чрезвычайных условиях часто сопровождается формированием пост-стрессорного расстройства (ПСР), как результата перенесенной острой психической травмы [1]. Последние часто рассматриваются как результат дисбаланса гормональных и пептидных систем, среди которых одна из ведущих – система грелина. Ранее было установлено, 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 ПСР [2]. Пептидный гормон грелин, открытый и описанный в 1999 г. [4], включает три изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (дезацилгрелин) и обестатин [5]. Грелин преимущественно синтезируется эндокриноцитами слизистой оболочки кардиальной части желудка, в латеральной части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса и поступает в кровоток [6]. Рецепторы к грелину располагаются во многих внутренних органах. В головном мозге рецепторы грелина представлены в гипоталамусе, гипофизе, зубчатой извилине, полях CA2 и CA3 гиппокампа, чёрной субстанции, вентральной тегментальной области, ядрах таламуса и дорсальном ядре шва [6, 7].

Введение грелина провоцировало потребление пищи и увеличивало массу тела [8]. Нокаутные мыши по гену рецептора грелина GHSR были не способны в той же степени реагировать на стресс, как интактные животные [14].

Реактивные изменения грелин-продуцирующих эндокринных клеток, а также тканей слизистой оболочки желудка, подверженной глубоким эрозивным пост-стрессорным нарушениям [10] в экспериментальных моделях ПСР ранее прицельно не

исследовались. Между тем, практика моделирования стресса для установления эффективности терапевтических воздействий предполагает целесообразность получения новых и информативных критериев оценки степени её нарушения и терапевтического эффекта.

Цель исследования – установить реактивные изменения ГПЭК желудка и гипоталамуса, а также элементов внутренней части слизистой оболочки желудка в модели психогенного стресса.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 22 самцах крыс Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Моделировали психическую травму. Суть моделирования состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнёра от действий хищника [1]. Группу крыс в количестве 12–15 животных помещали в террариум к тигровому питону. Одно животное погибало в результате его пищевых потребностей, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнёра. После этого крыс забирали из террариума и исследовали.

Исследовали количество, площадь ГПЭК желудка и гипоталамуса, особенности тканевого строения поверхностной части слизистой оболочки желудка в её кардиальном отделе у 4 групп половозрелых самцов крыс (по 5 животных массой 200–220 г): интактных и после острого однократного стрессирования, однократного воздействия раствора грелина и антагониста рецепторов грелина, вводимые через 12 часов после стресса через нос.

На 4 сутки после стрессирования крыс декапитировали применением гильотины, извлекали желудки и головной мозг, 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, Russia).

Иммуно-гистохимическое выявление гранул грелина осуществляли в неокрашенных горизонтальных срезах слизистой оболочки кардиальной части желудка и фронтальных срезах медиального аркуатного ядра гипоталамуса (содержащего грелин-

продуцирующие нейроэндокринные клетки) на уровне bregma $-3,6$ mm, в каудальной части этого ядра, где ранее были обнаружены эндокриноциты [11]. Для идентификации гранул грелина были использованы моноклональные мышиные антитела к GrIRG, (Cloud-Clone Corp., Китай) в концентрации $500\mu\text{g/ml}$. Вторичные биотинилированные антитела применяли из набора VECTASTAIN ABC, США. Демаскировали антитела методом кипячения. Проявляли препараты при помощи раствора диаминобензидина. Морфометрию проводили с помощью программы ImageScope (Электронный анализ, Россия).

При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда было отличным от нормального. Поэтому для установления достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы мелких гранул пептида грелина были выявлены в глубокой части слизистой оболочки желудка лишь у некоторой части мелких ГПЭК (рисунок 1а). Также некоторая небольшая часть тел нейронов периферической части аркуатного комплекса ядер гипоталамуса оказались грелин-позитивными (рисунок 1б). Иммунопозитивные гранулы пептида также были видны, преимущественно по-отдельности, между телами гипоталамических ГПЭК.

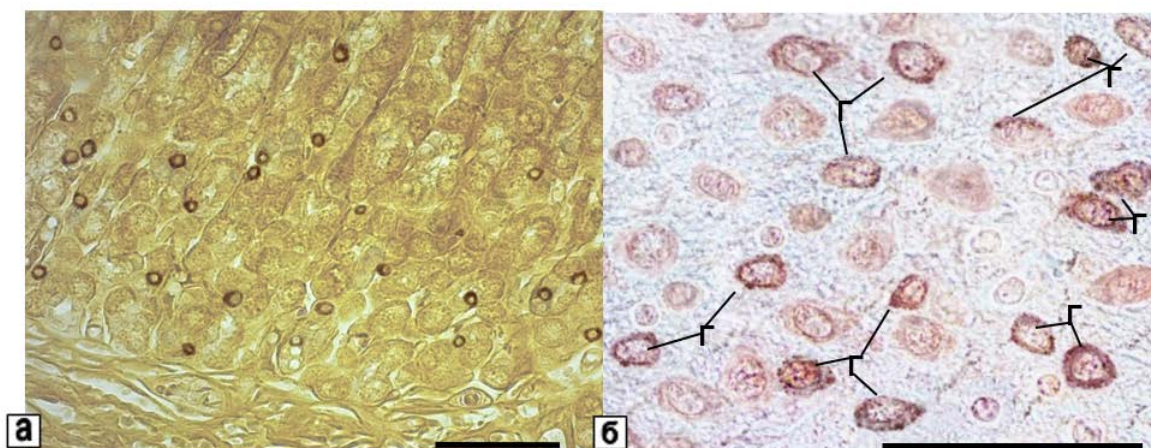


Рисунок 1. Количественная характеристика, особенности распределения и строения эндокриноцитов, продуцирующих грелин, в фундальных железах желудка (а) и в латеральной части медиального гипоталамического ядра (б). Иммуногистохимическое выявление гранул грелина. Препараты не окрашены. Г – грелин-продуцирующие нейроны. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$ (а), об. $\times 100$ (б)

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 ($p < 0,001$). Среди мукоцитов определялись

единичные погибшие элементы, содержащие гиперхромное сморщенное или фрагментированное ядро, измененное по типу апоптоза. Жизнеспособные клетки содержали крупное ядро с различным ядрышком и небольшую зону скопления слизи, расположенную вблизи поверхностной части хорошо развитой цитоплазмы (рисунок 2а). Над поверхностью эпителиального пласта возвышалась тонкая слизистая каёмка. В строме ямочек располагались фибробласты и капилляры.

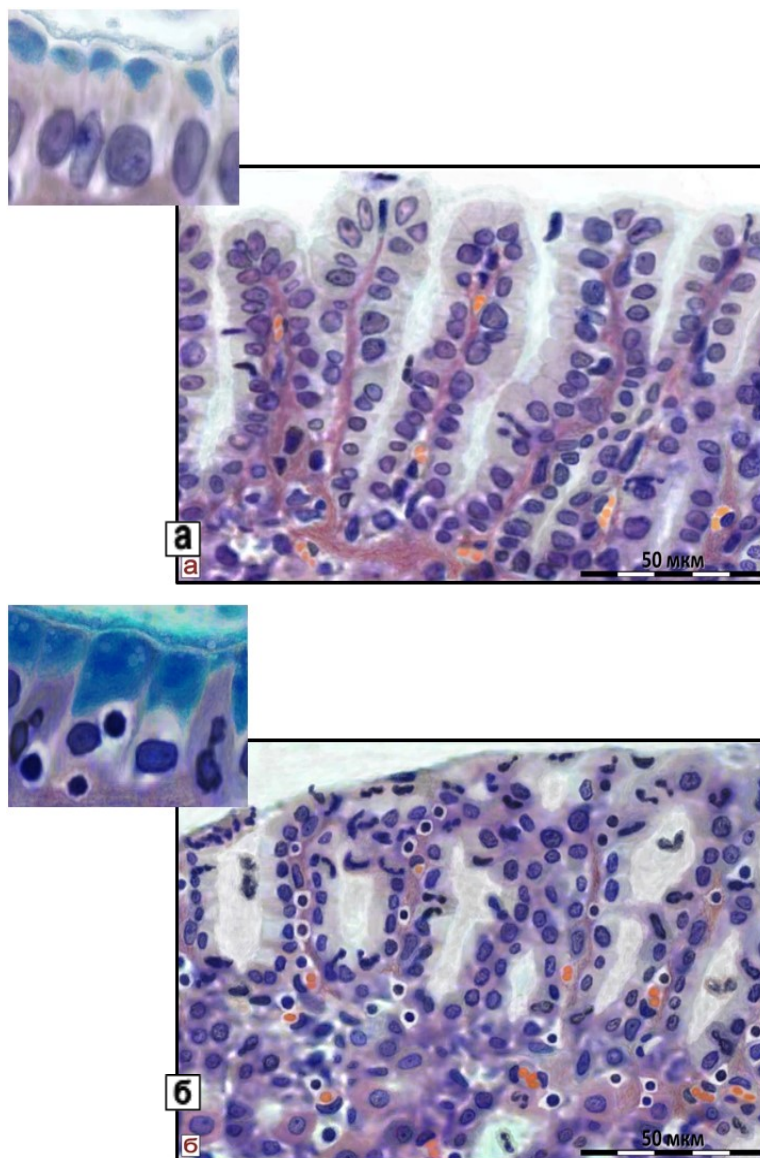


Рисунок 2. Строение слизистой оболочки желудка у интактной крысы (а) и после эмоционального стресса (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. x10, об. x40. Вставка – фрагмент среза слизистой оболочки, окрашенного альциановым синим

В результате краткосрочного переживания психогенного стресса число жизнеспособных желудочных и гипоталамических ГПЭК значительно снизилось, а площадь их тел – уменьшилась (таблица 1). Фармакологические способы коррекции значимо не отразилось на данных параметрах ГПЭК.

Таблица 1. Количество и площадь грелин-продуцирующих эндокринных клеток в фундальных железах желудка и медиальном аркуатном ядре гипоталамуса при эксперименте у крыс (25%/Med/75%)

Параметры Способ воздействия	Количество		Площадь (мкм ²)	
	желудка	гипоталамуса	желудка	гипоталамуса
Нет (интактные крысы)	5,2 / 20,3 / 4,1	4,6/ 10,6 /3,4	2,5/ 35,4 /1,4	5,8/ 49,8 /6,5
Стресс	4,4 / 8,1 / 6,8*	1,5/ 2,8 /1,6*	4,1/ 21,5 /3,3*	4,4/ 32,7 /4,8*
Коррекция грелином	6,2 / 6,8 / 6,6*	3,7/ 5,0 /3,6*	5,0/ 26,1 /4,5*	4,9/ 38,1 /5,1*
[D-Lys3]-GHRP-6	4,8 / 8,7 / 5,2*	4,6/ 8,0 /4,4*	5,7/ 21,3 /6,1*	5,6/ 35,4 /5,7*

Примечания: число эндокриноцитов латеральной части ядер аркуатного комплекса подсчитано в площади 0,01 мм², фундальных желез желудка – в площади 0,015 мм²

Рельеф поверхности слизистой оболочки на протяжении продольного среза желудка становился неровным, просвет ямочек – более широким, а мукоциты – значительно меньшими по высоте и площади (рисунок 2б, таблицы 2 и 3).

Таблица 2. Линейные параметры элементов и число погибших мукоцитов в слизистой оболочке желудка в 0,015 мм² площади (25%/Med/75%) в эксперименте у крыс

Параметры 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*
Коррекция грелином	7,8/ 10,1 /12,0**	6,0/ 7,9 /9,5	52,4/ 64,1 /75,2**	24,1/ 45,1 /66,7
[D-Lys3]-GHRP-6	4,9/ 6,6 /8,6	4,5/ 7,2 /8,2	26,6/ 40,1 /58,6	29,0/ 50,1 /72,3

Примечание: * – различия с параметрами у интактных крыс значимы ($P_{value} < 0,001$); ** – различия с параметрами у крыс после стресса значимы ($P_{value} < 0,001$)

Таблица 3. Площадь элементов слизистой оболочки желудка (25%/Med/75%) в эксперименте у крыс

Параметры 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*
Коррекция грелином	42,3/ 60,1 /76,4**	22,6/ 38,0 /56,2	112,3/ 140,1 /169,0**
[D-Lys3]-GHRP-6	29,6/ 36,2 /44,8	20,1/ 33,5 /41,71	84,6/ 102,2 /130,2*

Примечание: * – различия с параметрами у интактных крыс значимы ($P_{value} < 0,001$); ** – различия с параметрами у крыс после стресса значимы ($P_{value} < 0,001$)

Наибольшую часть цитоплазмы мукоцитов занимали скопления слизистых включений; ширина слизистой каёмки увеличилась. Ядро слизистых клеток стало мельче и более окрашенным, чем в контроле. В 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.

Однократное использование грелина через 12 ч после стресса привело к значительному приближению исследованных морфометрических параметров эпителиальных клеток выстилки слизистой оболочки и соединительной ткани между ямками желудка к соответствующим параметрам у здоровых крыс (таблицы 2 и 3). Используемое в качестве вещества сравнения антагониста рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 существенно не изменило глубокой степени нарушения исследованных морфологических компонентов слизистой оболочки желудка, образовавшихся в результате стресса.

Выявленные дегенеративные изменения ГПЭК являются устойчивыми, в том числе к корректирующей фармакотерапии, и именно эти изменения обуславливают многократное снижение уровня ДАГ в гипоталамусе после стресса [2]. Адаптивные (компенсаторно-приспособительные) изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены его способностью стимулировать выработку гормона роста.

Важная роль грелина в регуляции выработки гормона роста подтверждается наблюдением, что anomalies рецептора грелина сопровождаются с наследуемой карликовостью. Данная гипотеза основана на том, что как центральное, так и периферическое действие грелина сопровождается повышением мРНК кортиколиберина в гипоталамусе, вызывает гипертрофию и пролиферацию кортикотропных клеток [12], что указывает на его участие в механизмах адаптации и реакции приспособления на стресс. Следовательно, возможная роль пептида грелина заключается в модуляции кортиколиберин-продуцирующих нейронов.

Заключение

Краткосрочное переживание психогенного стресса в экспериментальной модели выражается устойчивыми дегенеративными изменениями ГПЭК, эрозивным воспалением слизистой оболочки желудка, гибелью многих слизистых клеток, а также усилением в жизнеспособных эпителиальных клетках продукции слизи. Адаптивные изменения, наблюдаемые в слизистой оболочке желудка после стресса и заместительной терапии грелином, могут быть обусловлены модулирующим влиянием грелина на кортиколиберин-продуцирующие нейроны.

Список литературы

1. Цикунов С. Г., Пшеничная А. Г., Ключева Н. Н., Виноградова Т. В., Денисенко А. Д. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. 4(14). 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 стрессорном расстройстве // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. 1. 65-74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
3. Шабанов П. Д., Виноградов П. М., Лебедев А. А., Роик Р. О., 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. 15(3). 3-11.

4. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. 402(6762). 656-660. DOI: 10.1038/45230

5. 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. 145(8). 3813-3820. DOI: 10.1210/en.2004-0053

6. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., Mann K., Petersenn S. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // Hormone and Metabolic Research. 2009. 41(11). 814-821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462

7. Zigman J. M., Jones J. E., Lee C. E., Saper C. B., Elmquist J. K. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // The Journal of Comparative Neurology. 2006. 494(3). 528-458. DOI: 10.1002/cne.20823

8. Holsen L. M., Lawson E. A., Christensen K., Klibanski A., Goldstein J. M. 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 Research. 2014. 223(2). 94-103. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.015

9. Patterson Z. R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // European Journal of Neuroscience. 2010. 32(4). 632-639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

10. Батырова А. Н., Бердалина Г. С. Роль стресса и адаптации в развитии эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта (обзорная статья) // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2014. 2(1). 7-8.

11. Horvath L. T., Abizaid A., Dietrich O. M., Li Y., Takahashi J. S., Bass J. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center // Molecular Metabolism. 2012. 1. 79-85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.08.003

12. Jiang H., Betancourt L., Smith R. G. Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor / dopamine receptor subtype 1 heterodimers // Molecular Endocrinology. 2006. 20(8). 1772-1785. DOI: 10.1210/me.2005-0084

References

1. Tsikunov S. G., Pshenichnaya A. G., Klyueva N. N., Vinogradova T. V., Denisenko A. D. Vital'nyj stress vyzyvaet dlitel'nye rasstrojstva povedeniya i obmena lipidov u samok krys [Vital stress causes long-term disorders of behavior and lipid metabolism in female rats] // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2016. 4(14). 32-41. DOI: 10.17816/RCF14432-41

2. Shabanov P. D., Lebedev A. A., Morozov V. I. Rol' grelina v kontrole emocional'nogo, issledovatel'skogo i dvigatel'nogo povedeniya pri eksperimental'nom posttravmaticheskom stressornom rasstrojstve [The role of ghrelin in the control of emotional, exploratory and motor behavior in experimental post-traumatic stress disorder] // Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2018. 1. 65-74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74

3. Shabanov P. D., Vinogradov P. M., Lebedev A. A., Roik R. O., Morozov V. I. Grelinovaya sistema mozga uchastvuet v kontrole emocional'no-issledovatel'skogo

povedeniya i dvigatel'noj aktivnosti krysa, vyrashchennyh v usloviyah stressa social'noj izolyacii [The ghrelin system of the brain is involved in the control of emotional-exploratory behavior and motor activity in rats raised under conditions of stress of social isolation] // Mental Health. 2017. 15(3). 3-11.

4. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. 402(6762). 656-660. DOI: 10.1038/45230

5. 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. 145(8). 3813-3820. DOI: 10.1210/en.2004-0053

6. Ueberberg B., Unger N., Saeger W., Mann K., Petersenn S. Expression of ghrelin and its receptor in human tissues // Hormone and Metabolic Research. 2009. 41(11). 814-821. DOI: 10.1055/s-0029-1233462

7. Zigman J. M., Jones J. E., Lee C. E., Saper C. B., Elmquist J. K. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain // The Journal of Comparative Neurology. 2006. 494(3). 528-458. DOI: 10.1002/cne.20823

8. Holsen L. M., Lawson E. A., Christensen K., Klibanski A., Goldstein J. M. 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 Research. 2014. 223(2). 94-103. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.015

9. Patterson Z. R., Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // European Journal of Neuroscience. 2010. 32(4). 632-639. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x

10. Batyrova A. N., Berdalina G. S. Rol' stressa i adaptacii v razvitii erozivno-yazvennyh povrezhdenij zheludochno-kishechnogo trakta (obzornaya stat'ya) [The role of stress and adaptation in the development of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract (review article)] // Vestnik KazNMU. 201. 2(1). 7-8.

11. Horvath L. T., Abizaid A., Dietrich O. M., Li Y., Takahashi J. S., Bass J. Ghrelin-immunopositive hypothalamic neurons tie the circadian clock and visual system to the lateral hypothalamic arousal center // Molecular Metabolism. 2012. 1. 79-85. DOI: 10.1016/j.molmet.2012.08.003

12. Jiang H., Betancourt L., Smith R. G. Smith Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor / dopamine receptor subtype 1 heterodimers // Molecular Endocrinology. 2006. 20(8). 1772-1785. DOI: 10.1210/me.2005-0084

Информация об авторах

Нетеса Мария Александровна – аспирант, старший лаборант, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0002-7353-1745, ignatovam.a@mail.ru

Бобков Павел Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4858-6170, bobkov_pl@mail.ru

Дробленков Андрей Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, ведущий научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербургский медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5155-1484, droblenkov_a@mail.ru