

УДК 159.922.76+159.972+616-092.9+612.82

ОТВЕТ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГРЕЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ДЕПРИВАЦИЮ ДЕТЕНЫШЕЙ КРЫС ОТ МАТЕРИ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

© Николай Сергеевич Деданишвили¹, Анне-Лиза Марковна Чиркова¹,
Ксения Сергеевна Коноплева¹, Анастасия Викторовна Баннова²,
Анастасия Евгеньевна Матюшевская¹, Андрей Владиславович Кутузов¹,
Полина Андреевна Петровская¹, Полина Андреевна Кантор¹, Максим Сергеевич Оганян¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² КФУ им. В.И. Вернадского, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. 2905051, г. Симферополь, Республика Крым, бул. Ленина, д. 5/7, Российская Федерация

Контактная информация: Николай Сергеевич Деданишвили — студент 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: votrenicolas@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X> SPIN: 9472-0556

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Чиркова А.-Л.М., Коноплева К.С., Баннова А.В., Матюшевская А.Е., Кутузов А.В., Петровская П.А., Кантор П.А., Оганян М.С. Ответ центральной грелиновой системы на депривацию детенышей крыс от матери в раннем онтогенезе. *Forcipe*. 2025;8(1):11–18.

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 06.03.2025

Принята к печати: 23.04.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Стрессовые воздействия в раннем возрасте могут оказывать выраженное и долговременное влияние на развитие организма, проявляясь в виде нарушений адаптации, повышенной тревожности, депрессивных состояний и других психоэмоциональных расстройств. **Целью** настоящего исследования было изучение реакции центральной грелиновой системы на материнскую депривацию в раннем онтогенезе у крыс линии Вистар. **Материалы и методы.** В эксперименте использованы 40 самцов крыс (6 пометов), разделенных на две группы: контрольную (Кон, n=20) и группу материнской депривации (МД, n=20). С 2-го по 12-й день постнатального периода крысята ежедневно подвергались трехчасовой изоляции от матери в индивидуальных пластиковых контейнерах на протяжении 10 дней. В возрасте 90–100 дней (масса тела 200–250 г) животных умерщвляли методом декапитации. Из головного мозга изолировали гипоталамус, миндалину и префронтальную кору, которые немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –80 °С до выполнения ПЦР-анализа. **Результаты.** В гипоталамусе и префронтальной коре статистически значимых различий в экспрессии мРНК-рецептора грелина между группами не выявлено. В миндалине у животных, подвергшихся материнской депривации, зафиксировано достоверное повышение экспрессии гена *Ghsrla* по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Полученные результаты указывают на преимущественное вовлечение экстрагипоталамических структур в регуляцию грелиновой системы при воздействии стрессоров в раннем онтогенезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: материнская депривация, выращивание в изоляции, грелин

THE RESPONSE OF THE CENTRAL GHRELIN SYSTEM TO THE DEPRIVATION OF CUBS RATS FROM THE MOTHER IN EARLY ONTOGENESIS

© Nikolay S. Dedanishvili¹, Anne-Liza M. Chirkova¹, Kseniya S. Konopleva¹,
Anastasiya V. Bannova², Anastasiya E. Matyushevskaya¹, Andrey V. Kutuzov¹,
Polina A. Petrovskaya¹, Polina A. Kantor¹, Maksim S. Oganyan¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² KFU named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky. 5/7 Lenin Blvd., Simferopol Republic of Crimea 2905051 Russian Federation

Contact information: Nikolay S. Dedanishvili — a 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: votrenicolas@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X> SPIN: 9472-0556

For citation: Dedanishvili NS, Chirkova A-LM, Konopleva KS, Bannova AV, Matyushevskaya AE, Kutuzov AV, Petrovskaya PA, Kantor PA, Oganyan MS. The response of the central ghrelin system to the deprivation of cubs rats from the mother in early ontogenesis. *Forcipe*. 2025;8(1):11–18.

Received: 03.02.2025

Revised: 06.03.2025

Accepted: 23.04.2025

ABSTRACT. Introduction. Early-life stress can exert profound and long-lasting effects on organism development, manifesting as impaired adaptation, increased anxiety, depressive behavior, and other emotional disturbances. **The aim of this study** was to investigate the response of the central ghrelin system to maternal deprivation during early ontogeny in Wistar rats. **Materials and methods.** The experiment involved 40 male Wistar rats (6 litters), which were randomly divided into two groups: control (Con, n=20) and maternal deprivation (MD, n=20). From postnatal day 2 to day 12, pups in the MD group were separated from their mothers for 180 minutes daily and placed in individual plastic containers for ten consecutive days. At the age of 90–100 days (body weight 200–250 g), the animals were sacrificed by decapitation. The hypothalamus, amygdala, and prefrontal cortex were rapidly dissected, immediately frozen in liquid nitrogen, and stored at temperature –80 °C until RT-PCR analysis. **Results.** No statistically significant differences were found in ghrelin receptor mRNA expression between groups in the hypothalamus or prefrontal cortex. However, in the amygdala, the MD group showed a significant increase in *Ghsrla* gene expression compared to the control group. **Conclusion.** These findings suggest that maternal deprivation predominantly affects the extrahypothalamic regulation of the ghrelin system in the brains of the studied animals.

KEYWORDS: maternal deprivation, growing up in isolation, ghrelin

ВВЕДЕНИЕ

Стрессовые воздействия, перенесенные в раннем онтогенезе, способны оказывать значительное пролонгированное влияние на формирование нейropsychологических и поведенческих паттернов организма, проявляясь в виде нарушений адаптационных механизмов, повышенного уровня тревожности, депрессивной симптоматики и иных психических расстройств [1, 2]. Действие стрессоров в первые недели после рождения влияют на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, в частности на нейрогенез клеток гиппокампа [3]. Повторяющийся стресс может привести к изменениям в структуре и функции мозга, в том числе к ухудшению памяти и освоения навыков, уменьшению сопротивляемости к стрессу в будущем, снижению функции иммунной системы и повышению риска развития депрессии и других психических заболеваний [4, 5].

В нашем исследовании мы рассмотрим материнскую депривацию (МД) как модель стрессового воздействия на ранних этапах онтогенеза.

Материнская депривация включает в себя длительные периоды отлучения от матери в результате различных факторов, например отлучения от группы животных во время выпаса или транспортировки, раннего разъединения после рождения, стимуляции материнского отторжения и смерти. МД включает ежедневное отделение (от 15 минут до 6 часов) помётов от самок в течение первых двух недель жизни. Вследствие этого выводок остается без защиты и ласки, которые обеспечивает мать. Периодическое разлучение с матерью является мощным социальным хроническим стрессором, который может активировать ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники у крыс во время периода гипореактивности в течение первых двух недель после рождения [6].

Одним из последствий материнской депривации у крыс является резкое снижение уровня стрессоустойчивости и психических способностей, особенно в развитии у них социальных навыков. В экспериментальных работах на грызунах и приматах выявлено, что неблагоприятные условия среды в неонатальный период, судя по всему, играют важнейшую роль в установлении нейробио-

логической 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 [7].

Материнская депривация 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, которые были вынуждены расти без материнской заботы, имеют меньший объем гиппокампа, который отвечает за формирование памяти и обучение. Это означает, что такие животные имеют более слабые когнитивные способности, чем те, которые получали достаточную заботу со стороны матери.

Грелин, вырабатываемый в слизистой оболочке желудка, воздействует на рецепторы грелина, расположенные на окончаниях блуждающего нерва, который передает эти сигналы в центральную нервную систему (ЦНС). Сигналы, поступающие через одиночное ядро (nucleus tractus solitarius, NTS) продолговатого мозга, модулируют активность дугообразного ядра гипоталамуса и передаются на нейроны, экспрессирующие нейропептид Y (NPY). Грелин также присутствует в следовых количествах в ЦНС и действует как нейротрансмиттер [6]. Таким образом, грелин может действовать как нейромедиатор, вырабатываемый в ЦНС.

Рецептор грелина (GHS-R1a) широко распространен в организме, особенно в гипоталамусе, который является центром пищевой мотивации, а также локализован в чувствительной к стрессу миндалине и вентральной области покрышки, которые связаны с мотивацией питания [8–10]. При повторном стрессе механизм, стимулирующий систему вознаграждения, становится сверхактивным, что приводит к перееданию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы является изучение влияния материнской депривации на уровень экспрессии мРНК-рецептора грелина в структурах головного мозга крыс линии Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтиче-

скими стандартами (86/609-ЕЕС) и этическими стандартами РФ по содержанию и обращению с лабораторными животными. Крысы после поступления из питомника проходили двухнедельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), поддержанием температуры 22 ± 2 °C.

Самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках (40×50×20 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 40 крыс-самцов (6 пометов) и сформированы две экспериментальные группы: контрольная (Кон, n=20) и материнская депривация (МД, n=20).

Модель материнской депривации. Крысы со 2-го по 12-й дни постнатального периода помещались в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 минут в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [1]. 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).

На 90-й день жизни животных умерщвляли путем декапитации, извлекали на холод структуры мозга (гипоталамус, миндалина, префронтальная кора), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до проведения ПЦР-анализа. Выделение тотальной РНК проводили из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Синтез кДНК проводили методом обратной транскрипции в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы; Promega, США). Полимеразную цепную реакцию (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 синтезиро-



Рис. 1. Этап депривации крысят от матери
Fig. 1. Stage of deprivation of rats from their mothers

Последовательности праймеров для ПЦР

Таблица 1

Table 1

Primer sequences for PCR

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

ванных в компании Beagle (Россия) (табл. 1). 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(-DeltaDelta 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 [11].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени показала, что на-

блюдаются межгрупповые статистически достоверные различия уровня экспрессии гена *Ghsrla* в структурах головного мозга у экспериментальных животных.

Как видно из рисунка 2, в гипоталамусе отмечалась тенденция на повышение экспрессии гена *Ghsrla* у группы животных с материнской депривацией по сравнению с показателями у контрольной группы, однако статистически достоверных изменений по результатам t-критерия Стьюдента не обнаружено. В префронтальной коре статистический анализ также не выявил статистически достоверных межгрупповых различий в уровне экспрессии мРНК-рецептора грелина (рис. 2, 3, б).

В миндалине отмечается статистически достоверное повышение экспрессии гена *Ghsrla* у крыс, переживших материнскую депривацию в раннем онтогенезе, по сравнению с показателями у контрольной группы (p <0,05) (рис. 3, а).

ОБСУЖДЕНИЕ

Помимо хорошо зарекомендовавшей себя роли посредника пищевого поведения, система грелина также участвует во многих других функциях. В своей работе М. Jensen и соавт.

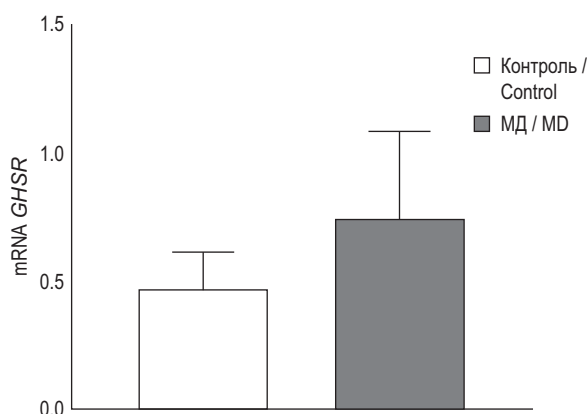


Рис. 2. Уровень мРНК *Ghsr1a* в гипоталамусе мозга крыс. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *Ghsr1a*

Fig. 2. *Ghsr1a* mRNA levels in the rat hypothalamus. Data are normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene and presented in relative units with respect to *Ghsr1a* gene expression

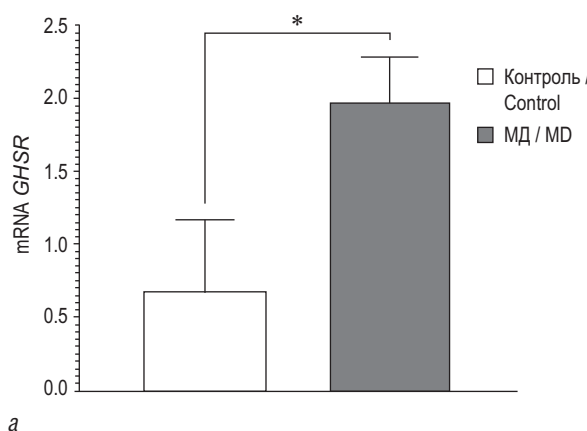
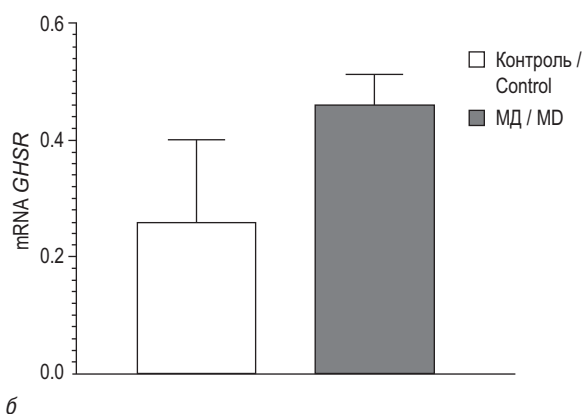


Рис. 3. Уровень мРНК *Ghsr1a* в миндалевидном теле (а) и префронтальной коре (б) мозга крыс. * — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля. Данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *Ghsr1a*

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. The data are normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene and calculated in relative units relative to the expression value of the *Ghsr1a* gene

предложили грелин в качестве регулятора стрессовых реакций, поскольку его функция тесно связана с функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГТНО) [12].

За последнее время целый ряд исследований показали, что системное или центральное введение грелина увеличивает концентрацию кортикостерона в плазме крови у грызунов или кортизола у людей [13–15]. Однако влияние грелина на адренокортикотропный гормон плазмы (АКТГ) представляется противоречивым.

В нашей работе на моделях стрессового воздействия на разных этапах онтогенеза было обнаружено, что у крыс, отлученных от матери, экспрессия рецептора грелина увеличивается относительно контрольной группы. Эти данные могут быть связаны с тем, что грелин индуцирует экспрессию c-Fos не только в дугообразном ядре гипоталамуса (ARC), но и в продуцирующих кор-

тикотропин-рилизинг-гормон (CRH) клетках в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, и может косвенно активировать нейроны CRF в PVN посредством ингибирования локального ГАМК-эргического тонуса [12, 16].

Ряд исследований демонстрируют взаимодействие системы грелина с различными нейротрансмиттерами и их рецепторами, включая моноамины, нейропептиды и эндоканнабиноиды [17, 18].

Одним из возможных механизмов влияния грелиновой системы на поведение, ассоциированное с когнитивными нарушениями, является ее модулирующее воздействие на структуры лимбической системы. Эти эффекты могут быть обусловлены как прямой активацией рецепторов *Ghsr* в ряде лимбических областей, включая гиппокамп и миндалину, так и опосредованным влиянием через активацию *Ghsr* в нейротрансмиттерных системах,

проецирующихся на указанные структуры [19–21].

В ряде исследований также изучалось влияние лигандов Ghnr на формирование страха и его угасание. 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 [7].

Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркотиков [6]. Блокада CRH в центральном ядре миндалины, ядре ложа конечной полоски и прилежащем ядре устраняет или значительно снижает активирующие эффекты аддитивных средств. Полученные данные открывают перспективу поиска агентов с антагонистической активностью в отношении CRF для коррекции различных форм наркомании [12]. Структуры расширенной миндалины, по-видимому, важны для реализации механизмов подкрепления. Показано, что центральное ядро миндалины и ядро ложа конечной полоски оказывают регулирующее влияние на гипоталамус [9].

Harmatz и соавт. показали, что введение агониста Ghnr MK0677 системно или непосредственно в базолатеральную миндалину примерно во время формирования страха снижало контекстуальную и вызванную страхом силу памяти у крыс без стресса, в то время как антагонист GHSR D-Lys3 увеличивал его. Также ими были получены данные о том, что повышенный вызванный страх у крыс, подвергающихся хроническому стрессу, был ассоциирован со снижением связывания флюоресцентно меченного грелина в базолатеральной миндалине, которую они определили как центральную резистентность к грелину. Таким образом, авторы выдвинули гипотезу, что вызванное стрессом повышение уровня метаболитов грелина и длительная активация Ghnr могут привести к нарушению передачи сигналов Ghnr в мозге посредством изменения экспрессии Ghnr [11].

У крыс, которые подвергались хроническому стрессу иммобилизации, вызванное стрессом увеличение вызванного страха было отменено, когда антагонист Ghnr D-Lys3-GHRP-6 вводили ежедневно перед воздействием стресса [1].

Таким образом, передача сигналов грелина, например, через катехоламинергические нейроны, может служить важным связующим звеном между хроническим стрессом и химическим вознаграждением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По всей видимости, в ходе эволюции связь между стрессом, грелином и пищевым поведением обеспечила важное преимущество в выживании. Однако в современном обществе активация нейронов, связанных с грелином, может вносить существенный вклад в измененное, сложное пищевое поведение и развитие избыточного веса и ожирения у людей, подверженных хроническому психосоциальному стрессу.

Представленные данные свидетельствуют о том, что хронический стресс в раннем онтогенезе в виде депривации от матери вызывает изменение экспрессии гена *Ghnr1a*. Наблюдаемые изменения экспрессии мРНК-рецептора грелина влияют преимущественно на экстрагипоталамический уровень регуляции грелина в головном мозге исследуемых животных.

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.

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes)

ЛИТЕРАТУРА

1. 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):1–10.
2. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J. et al. Direct and Indirect Links Between Childhood Maltreatment, Posttraumatic Stress Disorder, and Women's Health. *Behavioral Medicine*. 2008;33:125–136.
3. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front. Neuroendocrinol*. 2006; 27:180–192.
4. 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; 12(6):35–42.
5. Cabral A., Portiansky E., Sanchez-Jaramillo E., Zigman J.M., Perello M. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:27–39. DOI: 10.1016/j.psneuen.2016.01.027.
6. Деданишвили Н. С., Пюрвеев С.С., Помигалова А.М. Материнская депривация изменяет экспрессию гена рецептора грелина *Ghslr1a* в миндалевидном теле у самцов крыс. Актуальные проблемы биомедицины — 2023: материалы XXIX всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. 2023:62–64.
7. Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Деданишвили Н.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д., Некрасов М.С. Исследование поведенческой активности у взрослых крыс, подвергшихся стрессовому воздействию в раннем постнатальном периоде. *Forcipe*. 2022;5(S2): 433–434.
8. Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е. и др. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переживание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021;19(2):189–202.
9. Deschaine S.L., Farokhnia M., Gregory-Flores A., Zallar L.J., You Z.B., Sun H., Harvey D.M., Marchette R.C.N., Tunstall B.J., Mani B.K., Moose J.E., Lee M.R., Gardner E., Akhlaghi F., Roberto M., Hougland J.L., Zigman J.M., Koob G.F., Vendruscolo L.F., Leggio L. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data. *Addiction biology*. 2022;27(1):e13033. DOI: 10.1111/adb.13033.
10. Deschaine S.L., 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. Heiman M.L., Greenway F L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol. Metab*. 2016;5:317–320. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005.
12. Jensen M., Ratner C., Rudenko O., Christiansen S.H., Skov L.J., Hundahl C. et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123.
13. 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;14(2):49–58. DOI: 10.17816/PED14249-58.
14. Hedegaard M.A., Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa020.
15. Прохорычева А.А., Будько А.И., Игнатова О.М., Вечерская Ю.И., Фокин С.А., Пахомова М.А., Васильев А.Г., Трашков А.П. Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования. *Педиатр*. 2024;15(6):49–61. DOI: 10.17816/PED15649-61.
16. 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.
17. 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;15(4):38–45.
18. Dos-Santos R.C., Grover H.M., Reis L.C., Ferguson A.V., Mecawi A.S. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Front. Cell. Neurosci*. 2018;12:275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275.
19. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. М.-СПб.: Лань; 2002.

20. Кaгaн В.Е. Аутизм у детей. Л.: Медицина; 1981. EDN: VOVKXZ.
21. Шaбaлoв Н.П., Ивaнoв Д.О., Цыбулькин Э.К. и др. Неонатология. Том 2. М.: МЕДпресс-информ; 2004. EDN: QLGBMN.

REFERENCES

1. 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):1–10.
2. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J. et al. Direct and Indirect Links Between Childhood Maltreatment, Post-traumatic Stress Disorder, and Women's Health. *Behavioral Medicine*. 2008;33:125–136.
3. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front. Neuroendocrinol*. 2006;27:180–192.
4. By'chkov E.R., Karpova I.V., Cikunov S.G. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatr*. 2021;12(6):35–42. (In Russian).
5. Cabral A., Portiansky E., Sanchez-Jaramillo E., Zigman J. M., Perello M. 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.
6. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Pomigalova A.M. Maternal deprivation alters ghrelin receptor Ghrla gene expression in the amygdala in male rats. *Aktual'nye problemy biomeditsiny — 2023: materialy XXIX vserossiyskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem*. 2023:62–64. (In Russian).
7. Pyurveev S.S., Brus T.V., Dedanishvili N.S., Kravtsova A.A., Balashov L.D., Nekrasov M.S. A study of behavioral activity in adult rats exposed to stress in the early postnatal period. *Forcipe*. 2022;5(S2):433–434. (In Russian).
8. Lebedev A.A., Moskalev A.R., Abrosimov M.E. Effect of neuropeptide y antagonist bms193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats. *Obzory` po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2021;19(2):189–202. (In Russian).
9. Deschaine S.L., Farokhnia M., Gregory-Flores A., Zallar L.J., You Z.B., Sun H., Harvey D.M., Marchette R.C.N., Tunstall B.J., Mani B.K., Moose J.E., Lee M.R., Gardner E., Akhlaghi F., Roberto M., Hougland J.L., Zigman J.M., Koob G.F., Vendruscolo L.F., Leggio L. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data. *Addiction biology*. 2022;27(1):e13033. DOI: 10.1111/adb.13033.
10. Deschaine S.L., 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. Heiman M.L., Greenway F L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol. Metab*. 2016;5:317–320. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005.
12. Jensen M., Ratner C., Rudenko O., Christiansen S.H., Skov L.J., Hundahl C. et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016;19:pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123.
13. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A., Bychkov E.R., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S., Shabanov P.D. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatr*. 2023;14(2):49–58. (In Russian). DOI: 10.17816/PED14249-58.
14. Hedegaard M.A., Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa020.
15. Prohorycheva A.A., Bud'ko A.I., Ignatova O.M., Vecherskaya Yu.I., Fokin S.A., Pahomova M.A., Vasil'ev A.G., Trashkov A.P. Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification and research prospects. *Pediatr*. 2024;15(6):49–61. (In Russian). DOI: 10.17816/PED15649-61.
16. 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.
17. Shabanov P.D., Vinogradov P.M., Lebedev A.A. The new brain system is involved in the control of emotional research behavior and motor activity of rats raised under stress of social isolation. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017;15(4):38–45. (In Russian).
18. Dos-Santos R.C., Grover H.M., Reis L.C., Ferguson A.V., Mecawi A.S. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Front. Cell. Neurosci*. 2018;12:275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275.
19. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Meshherov Sh.K. Dopamine and brain reinforcement systems. *Saint Petersburg: Lan`*; 2002. (In Russian).
20. Kagan V.E. Autism in children. *Leningrad: Medicina*; 1981. (In Russian). EDN: VOVKXZ.
21. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Cybul'kin E.K. i dr. Neonatology. Tom 2. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (In Russian). EDN: QLGBMN.