

Роль кисспептина-10 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при посттравматическом стрессовом расстройстве

В.А. Гольц¹, А.П. Перова², А.А. Лебедев¹, Е.Р. Бычков^{1, 3}, С.С. Пюрвеев^{1, 5}, В.А. Лебедев¹, Г.В. Безнин¹, С.Г. Цикунов¹, К.В. Ленская², А.А. Байрамов^{1, 4}, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. При посттравматических стрессовых расстройствах (ПТСР) наблюдаются половые дисфункции, которые плохо поддаются психотерапевтическому воздействию. В последнее время для лечения нарушений репродуктивной сферы предложены нейропептиды группы кисспептина. Они оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, участвуя в регуляции полового поведения и в контроле уровня половых гормонов. Показано, что кисспептины могут влиять и на гормоны стресса, что может играть ключевую роль в поддержании половой функции при различных стрессовых воздействиях.

Цель исследования — изучить влияние курсового интраназального и внутрибрюшинного способов введения кисспептина-10 на уровни половых гормонов и гормонов стресса у животных с посттравматическим стрессовым расстройством, вызванным рестрикционным и витальным стрессами.

Материалы и методы. Самцов крыс линии Вистар в течение 14 последовательных дней помещали в клетку с рецептивными самками на 15 минут и оценивали характер полового поведения, затем крысы-самцы подвергались процедуре рестрикционно-го или витального стрессов с последующим курсовым введением кисспептина-10. После стресса и введения кисспептина-10 у животных производили взятие крови и определяли концентрацию гормонов (гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, кисспептина и кортикостерона) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Рестрикционный и витальный стрессы снижали концентрацию половых гормонов и повышали уровень кортикостерона в крови. Кисспептин-10 увеличивал концентрацию гонадотропин-стимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона после разных видов стресса при интраназальном и внутрибрюшинном введении, тогда как концентрация тестостерона повышалась только при системном введении препарата после рестрикционного стресса. Концентрация фолликулостимулирующего гормона значимо не изменялась после введения кисспептина-10. При оценке уровня кисспептина в крови установлено, что введение кисспептина-10 повышало его концентрацию как при внутрибрюшинном, так и при интраназальном введении.

Заключение. Таким образом, при посттравматическом стрессовом расстройстве, индуцированном рестрикционным и витальным стрессами, наблюдается снижение концентрации половых гормонов и повышение уровня кортикостерона в крови. Курсовое интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 нормализует уровень половых гормонов и кортикостерона в крови.

Ключевые слова: кисспептин-10, витальный стресс, рестрикционный стресс, половые гормоны, кортикостерон

Для цитирования:

Гольц В.А., Перова А.П., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Пюрвеев С.С., Лебедев В.А., Безнин Г.В., Цикунов С.Г., Ленская К.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Роль кисспептина-10 в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Педиатр*. 2025;16(3):5–14. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001>

<https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001>

UDC 57.026+159.944.4+591.147.8

The role of kisspeptin-10 in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in post-traumatic stress disorder

Vladanka A. Golts¹, Anastasiya P. Perova², Andrei A. Lebedev¹, Eugenii R. Bychkov^{1,3}, Sarng S. Pyurveev^{1,5}, Viktor A. Lebedev¹, Gleb V. Beznin¹, Sergey G. Tsikunov¹, Karina V. Lenskaia², Alekber A. Bayramov^{1,4}, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴ V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. In post-traumatic stress disorder (PTSD), sexual dysfunctions are observed that do not respond well to psychotherapy. Recently, kisspeptin neuropeptides have been proposed for the treatment of sexual behavior disorders. They influence the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, playing a role in the regulation of sexual behavior and affecting the levels of sex hormones. It has been shown that kisspeptins can also influence stress hormones, which may play a key role in maintaining sexual function.

Aim of the study — to investigate the effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the levels of sex hormones and stress hormones in animals with post-traumatic stress disorder caused by restriction and vital stress.

Materials and methods. Male Wistar rats were placed in a cage with receptive females for 15 minutes daily over 14 consecutive days, and the presence of sexual behavior was observed. Subsequently, the rats underwent procedures of restraint or vital stress. After the stress and intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10, blood was collected, and the concentrations of hormones (GnRH, FSH, LH, testosterone, kisspeptin and corticosterone) were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results. Restraint and vital stresses reduced the concentration of sex hormones and increased the level of corticosterone. The administration of kisspeptin-10 increased the concentration of luteinizing hormone and gonadotropin-releasing hormone after different types of stress, both with intranasal and intraperitoneal administration, while the concentration of testosterone increased only with restraint stress and systemic administration of the drug, and the concentration of follicle-stimulating hormone did not significantly change after the administration of kisspeptin. When evaluating the level of kisspeptin in the blood, it was found that the administration of kisspeptin-10 increased its concentration with both intraperitoneal and intranasal administration.

Conclusion. Thus, emotional stress reduces the concentration of sex hormones and increases the level of corticosterone. Kisspeptin-10 increases the level of sex hormones and reduces the content of corticosterone.

Keywords: kisspeptin-10, vital stress, restriction stress, sex hormones, corticosterone

To cite this article

Golts V.A., Perova A.P., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Pyurveev S.S., Lebedev V.A., Beznin G.V., Tsikunov S.G., Lenskaia K.V., Bayramov A.A., Shabanov P.D. The role of kisspeptin-10 in the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in post-traumatic stress disorder. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(3):5–14. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.48.38.001>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воздействие на человека экстремальных стрессовых ситуаций с последующим развитием посттравматического стрессового расстройства приводит к значительным изменениям в организме человека, а сильные и продолжительные стрессы могут вести к расстройству репродуктивной функции [1]. При этом может значительно изменяться уровень ряда гормонов [2]. В настоящее время изучены нейротропные эффекты ряда нейропептидов, направленные на преодоление последствий стрессорных воздействий и выработку правильных стратегий поведения в ответ на стресс [3, 4].

Кисспептины (КР) представляют собой семейство пептидов, кодируемых геном *Kiss1*. Продукт этого гена — гидрофобный белок, состоящий из 145 аминокислот — предшественник метастатина, 54-аминокислотного белка, который был первоначально назван так за способность препятствовать метастазированию [5].

КР принадлежат к большому семейству пептидов, известных как RF-амидопептиды, которые несут общий аргинин-фенилаланин-амин на С-конце. В ходе расщепления предшественника кисспептинов образуются кисспептины 54, 13, 14 и 10, однако биологическая активность кисспептина связана именно с десятью последними остатками аминокислот с С-конца [6]. Кисспептины принимают участие в регуляции настроения, эмоций, фертильности, обладают вазоконстрикторной активностью, оказывают непосредственное влияние на репродуктивную систему [7]. Кисспептины активно синтезируются как в переднебазально-перивентрикулярном и дугообразном ядрах гипоталамуса, так и во внегипоталамических структурах, таких как медиальная миндалина, гиппокамп, ядра ложа конечной полоски, таламус, лобная кора, средний мозг и мост [8]. С функциональной точки зрения эти структуры мозга представляют собой ключевые лимбические и паралимбические области, которые выполняют важные функции в контроле настроения и поведения [9].

На кисспептиновых нейронах экспрессируются глюкокортикоидные рецепторы, отвечающие на уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона. Показано, что у мышей с нокаутом гена глюкокортикоидного рецептора в кисспептиновых нейронах гипоталамуса уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в ответ на стресс не снижались в отличие от этого показателя у мышей дикого типа [10]. Однако в другом исследовании не выявлена корреляция между глюкокортикоидами и снижением уровня половых гормонов, что предполагает другие механизмы их взаимодействия [11].

Репродуктивное поведение представляет собой сложную последовательность поведенческих и гормональных реакций, направленных на воспроизведение потомства. Оно включает в себя выбор партнеров для спаривания, ухаживание и копулятивное поведение, а также заботу о потомстве. Показано, что кисспептин принимает участие в различных аспектах репродуктивного поведения [9]. По-

ловые гормоны, наряду с регуляцией репродуктивной сферы, также могут модулировать реакцию организма на стресс. Тестостерон у крыс ингибирует гормональный ответ на стресс, в то время как эстрогены усиливают его. Баланс гормонов может определять степень реагирования организма на стрессовые воздействия [12].

Кисспептины опосредованно влияют на половую систему через воздействие на уровни гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), ФСГ и ЛГ в организме. Нейроны, содержащие ГнРГ, формируют общий путь регуляции фертильности, так как ГнРГ, выделяемый аксонами, способен стимулировать секрецию ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза. Гонадотропины, в свою очередь, стимулируют репродуктивную систему через процессы стероидогенеза и гаметогенеза [13].

Ранее мы показали, что внутрибрюшинное введение кисспептина-10 повышало уровень тестостерона и половую мотивацию у крыс, тогда как интраназальное введение кисспептина повышало только мотивацию, не изменяя уровень тестостерона крови [14–16]. Однако концентрации других половых гормонов после стресса, а также сравнение разных видов стресса и их влияние на уровни гормонов изучено не было, что и определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — исследовать влияние интраназального и внутрибрюшинного способов введения кисспептина-10 на уровни половых гормонов и гормонов стресса у животных с посттравматическим стрессовым расстройством, вызванным рестрикционным и витальным стрессами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе опытов были исследованы 42 самца крыс линии Вистар в репродуктивном возрасте (90–100 дней). Животных предварительно разделили на 7 групп, содержавшихся в стандартных клетках при свободном доступе к воде и пище. В первую группу вошли самцы интактного контроля. Вторую группу составили самцы, подвергшиеся рестрикционному стрессу, без введения препарата. Третья группа включала самцов, получавших кисспептин-10 интраназально, четвертая группа — самцов, получавших препарат внутрибрюшинно после рестрикционного стресса. Аналогичное разделение соблюдалось и для самцов, перенесших витальный стресс (5–7-я группы). Каждое животное в течение 14 последовательных дней помещали в клетку с рецептивными самками в течение 15 минут в день и регистрировали наличие полового поведения.

Рестрикционный стресс производили по методике [17], согласно которой животное было обездвижено в индивидуальном пенале в течение 6 часов в сутки на протяжении 5 дней. Через 10 дней после рестрикционного стресса животным интраназально и внутрибрюшинно вводили кисспептин-10 в течение 5 дней. В последний день введения кисспептина-10 у самцов брали кровь для определения уровня гормонов методом иммуноферментного анализа (ИФА).

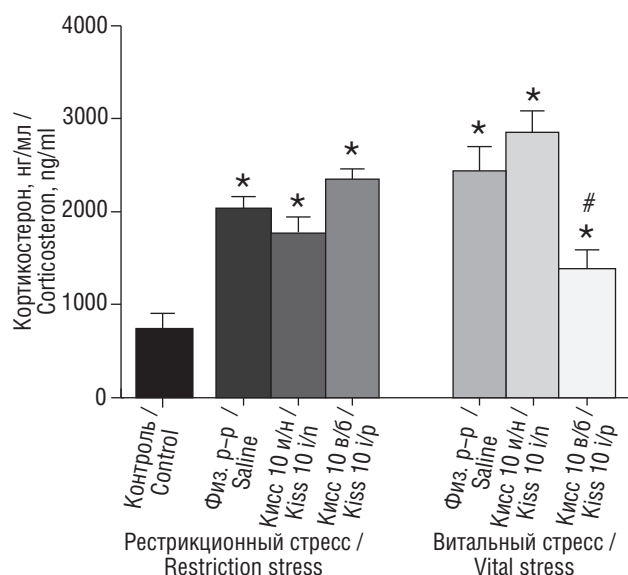


Рис. 1. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень кортикостерона в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — $p < 0,01$ относительно интактного контроля; # — $p < 0,01$ относительно группы крыс с витальным стрессом

Fig. 1. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of corticosterone in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — $p < 0.01$ relative to intact control; # — $p < 0.01$ relative to the group of rats with vital stress

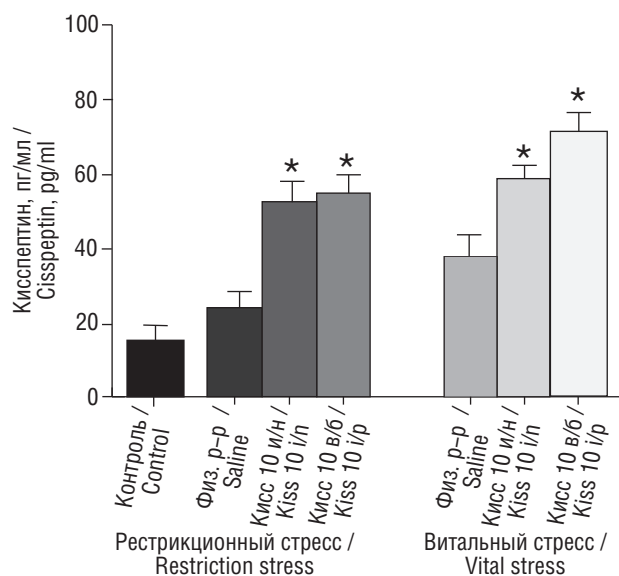


Рис. 2. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень кисспептина в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — $p < 0,01$ относительно группы интактного контроля

Fig. 2. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of kisspeptin in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — $p < 0.01$ relative to the intact control group

Витальный стресс у животных провоцировали по методике [18], согласно которой их помещали к тигровому питону для создания модели психотравмы. Самцы крыс однократно подвергались витальному стрессу. На 10-й день после стресса животным вводили кисспептин-10, курсом 5 дней.

Через 30 минут после последнего введения животных декарпитировали и производили тотальное взятие крови.

В качестве препарата использовали аналог кисспептина млекопитающих — кисспептин-10. Препарат вводили интраназально в дозе 20 мкг в 20 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю, и внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг в объеме 0,5 мл [14]. В качестве контроля использовали физиологический раствор.

Концентрации кортикостерона, ГнРГ, ФСГ, ЛГ, тестостерона и кисспептина в крови животных определяли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ELISA Kit for Corticosterone (Cort), ELISA Kit for GnHR, ELISA Kit for Follicle Stimulating Hormone (FSH), ELISA Kit for Luteinizing Hormone (LH), ELISA Kit for Testosterone (Testo) и ELISA Kit for Kisspeptin 1 (KISS1) от компании Cloud Clone (США) в полном соответствии с инструкцией производителя.

Оценку статистической достоверности проводили с помощью программы GraphPad Prism 10. Нормальность распределения оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий Краскела-Уоллиса с последующим post-hoc-анализом по Тьюки. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде «среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), обусловленное рестрикционным и витальным стрессами, характеризуется изменением активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной и надпочечниковой систем. Курсовое введение кисспептина-10 частично нормализует нарушения гормональной сферы у животных с ПТСР.

Концентрация кортикостерона в крови самцов крыс была достоверно выше у стрессированных животных по сравнению с интактными: при рестрикционном — в 2,72 раза, при витальном — в 3,28 раза. При внутрибрюшинном введении кисспептина-10 в группе с витальным стрессом наблюдался достоверно более низкий уровень кортикостерона по сравнению со стрессированными животными — в 1,8 раза (рис. 1).

Интраназальное и внутрибрюшинное введение кисспептина-10 статистически значимо увеличивает его содержание в крови животных, подвергнутых рестрикционному и витальному стрессам. При рестрикционном стрессе и интраназальном введении препарата концентрация кисспептина в крови увеличивается в 2,6 раза по сравнению с контролем, а при внутрибрюшинном введении — в 2,8 раза по сравнению с контролем. При витальном стрессе и интраназальном введении концентрация кисспептина увеличивается в 1,85 раза по сравнению с контролем, а при внутрибрюшинном введении — в 2,24 раза по сравнению с контролем.

Статистически значимой разницы в концентрации кисспептина в крови при интраназальном и внутривнутрибрюшинном введении препарата не выявлено (рис. 2).

Концентрация ГнРГ в крови самцов крыс достоверно снижается у стрессированных животных по сравнению с интактными контрольными и при рестрикционном, и при витальном стрессах. У животных, подвергшихся рестрикционному стрессу, ГнРГ снижается в 2,69 раза, а у животных, подвергшихся витальному стрессу, ГнРГ крови снижается в 2,61 раза. При интраназальном введении кисспептина-10 не показано достоверного повышения ГнРГ крови, но проявляется тенденция к повышению, а при внутривнутрибрюшинном введении препарата наблюдается достоверное повышение ГнРГ крови и после рестрикционного стресса — в 2,18 раза, и после витального — в 1,75 раза (рис. 3).

Концентрация ЛГ была достоверно ниже после действия и рестрикционного, и витального стрессов — в 2,55 и 1,96 раза соответственно. Интраназальное и внутривнутрибрюшинное введение кисспептина-10 увеличивает уровень ЛГ в крови у животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. Уровень ЛГ после интраназального и внутривнутрибрюшинного введения увеличился соответственно в 1,42 и 1,62 раза по сравнению с группой крыс с рестрикционным стрессом. В группе крыс с витальным стрессом уровень ЛГ увеличился соответственно в 1,40 и 1,56 раза при интраназальном и внутривнутрибрюшинном введении кисспептина-10 (рис. 4).

В ходе исследования уровней ФСГ в крови самцов крыс было обнаружено, что концентрация гормона статистически значимо снижается при рестрикционном стрессе в 1,8 раза и при витальном стрессе в 1,3 раза по сравнению с интактным контролем, однако не было обнаружено статистически значимых различий между группами рестрикционного и витального стресса и группами с введением кисспептина-10 (рис. 5).

Уровень тестостерона в крови статистически значимо снижается при рестрикционном стрессе ($p=0,0012$). При витальном стрессе нет статистически значимых различий, однако наблюдается тенденция к снижению уровня тестостерона. Внутривнутрибрюшинное введение кисспептина-10 повышает концентрацию тестостерона у крыс-самцов с рестрикционным стрессом ($p=0,0126$). При витальном стрессе и интраназальное, и внутривнутрибрюшинное введение кисспептина-10 не оказывает статистически значимого влияния на уровни тестостерона (рис. 6).

При ПТСР, индуцированном рестрикционным и витальным стрессами, выявлено снижение концентрации половых гормонов и повышение уровня кортикостерона в крови. Курсовое интраназальное и внутривнутрибрюшинное введение кисспептина-10 нормализует уровень половых гормонов и кортикостерона в крови.

При ПТСР у людей могут возникать половые дисфункции, которые плохо поддаются психотерапевтическому воздействию [19]. В последнее время для лекарственной терапии нарушений репродуктивной сферы предложено использование нейропептидных препаратов

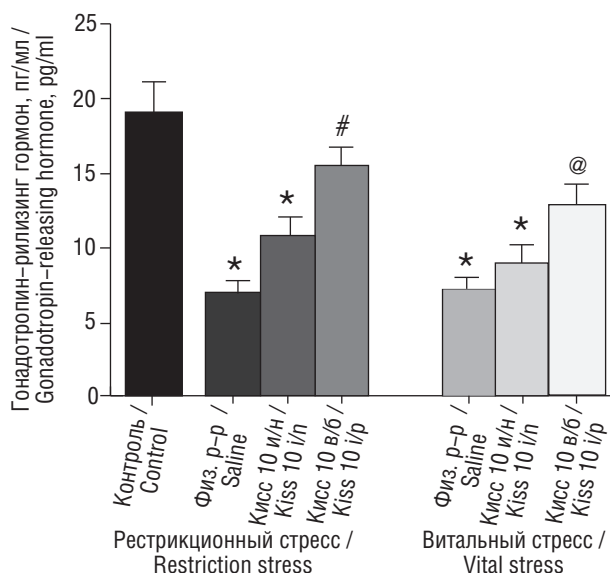


Рис. 3. Влияние интраназального и внутривнутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень гонадотропин-рилизинг-гормона в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — $p < 0,01$ относительно группы интактного контроля; # — $p < 0,05$ относительно группы животных с рестрикционным стрессом; @ — $p < 0,05$ относительно группы животных с витальным стрессом

Fig. 3. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of gonadotropin-releasing hormone in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — $p < 0.01$ relative to the intact control group; # — $p < 0.05$ relative to the group of animals with restriction stress, @ — $p < 0.05$ relative to the group of animals with vital stress

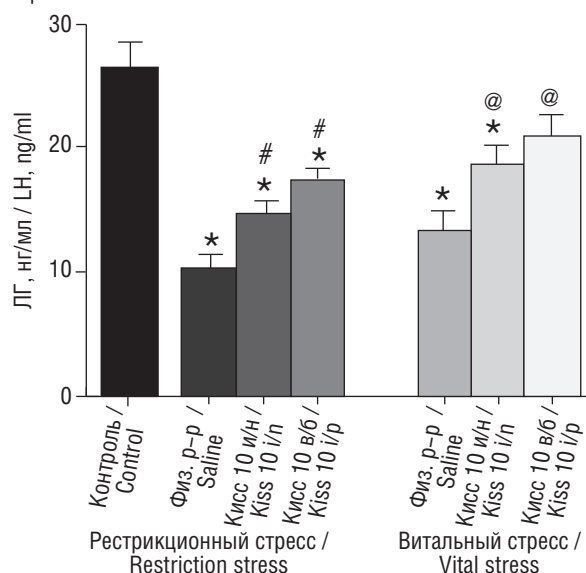


Рис. 4. Влияние интраназального и внутривнутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — $p < 0,01$ относительно группы интактного контроля; # — $p < 0,05$ относительно группы животных с рестрикционным стрессом; @ — $p < 0,05$ относительно группы животных с витальным стрессом

Fig. 4. The effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of luteinizing hormone (LH) in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress; * — $p < 0.01$ relative to the intact control group; # — $p < 0.05$ relative to the group of animals with restriction stress; @ — $p < 0.05$ relative to the group of animals with vital stress

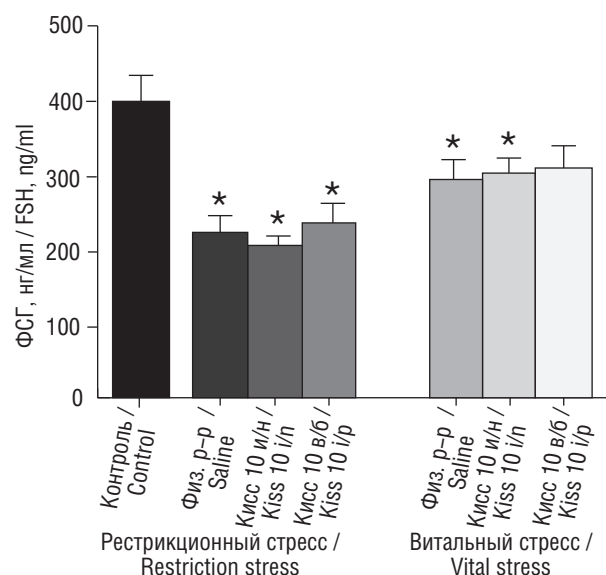


Рис. 5. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — $p < 0,05$ относительно группы интактного контроля

Fig. 5. The effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of follicle-stimulating hormone (FSH) in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — $p < 0.05$ relative to the intact control group

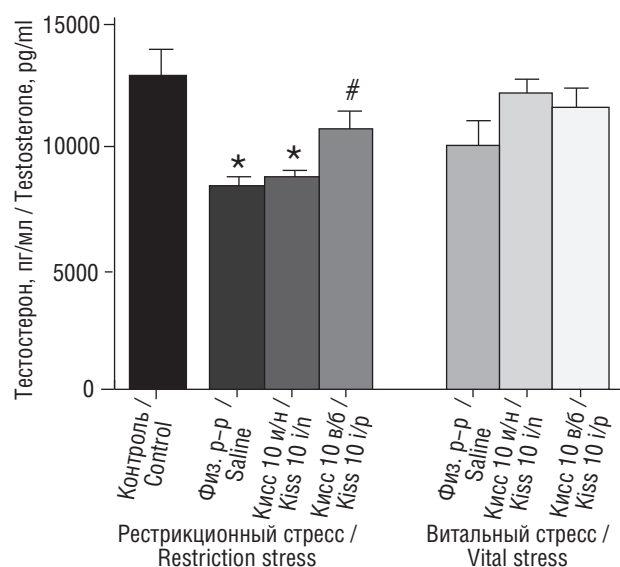


Рис. 6. Влияние интраназального и внутрибрюшинного введения кисспептина-10 на уровень тестостерона в крови животных с ПТСР, индуцированным рестрикционным и витальным стрессами. * — $p < 0,01$ относительно группы интактного контроля; # — $p < 0,05$ относительно группы животных с рестрикционным стрессом

Fig. 6. Effect of intranasal and intraperitoneal administration of kisspeptin-10 on the level of testosterone in the blood of animals with PTSD induced by restriction and vital stress. * — $p < 0.01$ relative to the intact control group; # — $p < 0.05$ relative to the group of animals with restriction stress

группы кисспептина [20]. Они оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, участвуя в регуляции полового поведения и контроле уровня половых гормонов [21]. Выяснилось, что кисспептины могут влиять и на гормоны стресса,

т.е. они могут играть ключевую роль в поддержании половой функции при различных стрессовых воздействиях [15, 22].

Известно, что различные стрессоры вызывают повышение уровня глюкокортикоидов, которое подавляет репродуктивную функцию и снижает уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [23]. В гипоталамусе глюкокортикоиды подавляют высвобождение ГнРГ [24]. После воздействия витального стресса — предъявления хищника (питона) — у крыс-самцов наблюдались половые дисфункции в виде нарушения appetentной фазы полового поведения [15]. В настоящем исследовании самцы крыс подвергались витальному и рестрикционному стрессам, после чего у них определялись концентрации половых гормонов и гормонов стресса. На фоне ПТСР, индуцированного рестрикционным или витальным стрессами, снижались концентрации половых гормонов (ГнРГ, ФСГ, ЛГ и тестостерона) и повышался уровень кортикостерона в крови. Доказано более выраженное снижение уровня половых гормонов при рестрикционном стрессе по сравнению с витальным стрессом.

При оценке уровня кисспептина в крови установлено, что введение кисспептина-10 повышало концентрацию пептида как при внутрибрюшинном, так и при интраназальном введении. Известно, что одной из причин гипогонадотропной половой дисфункции является мутация гена *Kiss1*. Кисспептин, таким образом, может быть ключом к запуску и поддержанию функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [25]. В то же время в кисспептин-содержащих нейронах гипоталамуса экспрессируются и глюкокортикоидные рецепторы [26], что позволяет предположить о возможности влияния глюкокортикоидов на репродуктивную функцию организма через эти нейроны.

В настоящем исследовании введение кисспептина-10 повышало концентрацию ГнРГ и ЛГ после разных видов стресса и при интраназальном, и при внутрибрюшинном введении, тогда как концентрация тестостерона повышалась лишь при рестрикционном стрессе и системном введении препарата, а концентрация ФЛГ значительно не изменялась после введения кисспептина. Вероятно, кисспептин-10 стимулировал ГнРГ-содержащие нейроны гипоталамуса, что приводило к активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и нормализации репродуктивной функции при ПТСР. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что кисспептин играет ключевую роль в модуляции репродуктивного поведения, включая половую мотивацию и эрекцию у крыс-самцов [27, 28]. Положительное влияние кисспептина также оказывают на половое поведение у человека. Введение кисспептина у мужчин вызывало снижение сексуального отвращения и активацию лимбической системы в ответ на половые стимулы [20]. Наряду с влиянием кисспептина-10 на уровень половых гормонов доказано его действие на содержание глюкокортикоидов при развитии ПТСР. Внутрибрюшинное введение кисспептина-10 снижало увеличенный уровень кортикостерона у животных после витального стресса, что говорит о возможных стресс-лимитирующих эффектах кисспептинов у крыс.

ВЫВОДЫ

1. В ходе формирования ПТСР происходит угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, характеризующееся снижением уровня половых гормонов и повышением содержания кортикостерона в крови.

2. Курсовое интраназальное и внутривбрюшинное введение кисспептина-10 способно нормализовать уровень половых гормонов и кортикостерона в крови, что свидетельствует о возможности использования средств на основе пептидов кисспептиновой группы для коррекции нарушений репродуктивной функции при ПТСР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Этический комитет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол № 6 от 14.06.2022.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведении исследования и подготовки статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Гольц В.А., Перова А.П., Пюрвеев С.С. — проведение экспериментов, написание рукописи; Безнин Г.В., Лебедев В.А. — проведение экспериментов; Ленская К.В., Бычков Е.Р. — дизайн исследований, статистическая обработка данных; Пюрвеев С.С., Байрамов А.А., Цикунов С.Г., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. — концепция исследований, написание рукописи.

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

ADDITIONAL INFORMATION

Local ethic committee. Approved 14.06.2022, protocol №.6 by Institute of Experimental Medicine ethic committee.

Authors' contributions. All authors made substantial contributions to the conception, design, execution, and preparation of the manuscript, and have read and approved the final version before publication. Golts V.A., Perova A.P., Pyurveev S.S. — conducted the experiments and wrote the manuscript; Beznin G.V., Lebedev V.A. — conducted the experiments; Lenskaia K.V., Bychkov E.R. — designed the research and assisted with statistical measurements; Pyurveev S.S., Bayramov A.A., Tsikunov S.G., Lebedev A.A., Shabanov P.D. — wrote the manuscript and developed the research concept.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

ЛИТЕРАТУРА

- Henry J.P. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992;27(1):66–83. DOI: 10.1007/BF02691093.
- Keeney D.S., Jenkins C.M., Waterman M.R. Developmentally regulated expression of adrenal 17 alpha-hydroxylase cytochrome P450 in the mouse embryo. *Endocrinology.* 1995;136(11):4872–4879. DOI: 10.1210/endo.136.11.7588219.
- Лебедев А.А., Пшеничная А.Г., Якушина Н.Д., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние антагониста рецепторов кортиколиберина астрессина на агрессию и тревожно-фобические состояния у самцов крыс, выращенных в социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017;15(3):38–47. DOI: 10.17816/RCF15338-47.
- Зарубина И.В., Гананольский В.П., Александров П.В., Шабанов П.Д. Исследование метеоадаптогенных свойств трекре-зана у здоровых добровольцев в условиях холодного воздействия. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2007;7(1):1459–1463.
- Lee J.-H., Miele M.E., Hicks D.J. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(23):1731–1737. DOI: 10.1093/jnci/88.23.1731.
- Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. From KISS1 to kisspeptins: An historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides (NY).* 2009;30(1):4–9. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.06.016.
- Гольц В.А., Лебедев А.А., Ереско С.О. и др. Влияние кисспептина костистых рыб kiss1 и аналогов кисспептина млекопитающих на коммуникативное поведение *Danio rerio*, вызванное социальной изоляцией. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2024;22(2):191–203. DOI: 10.17816/RCF625892.
- Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P. et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett.* 1999;446(1):103–107. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5.
- Mills E.G., Yang L., Abbata A., Dhillon W.S., Comninou A.N. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:928143. DOI: 10.3389/fendo.2022.928143.
- Huang Y., Liu Q., Huang G., Wen J., Chen G. Hypothalamic kisspeptin neurons regulates energy metabolism and reproduction under chronic stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:844397. DOI: 10.3389/fendo.2022.844397.
- Kant P.A., Saxena R.N. Effect of beta-endorphin and naloxone on rat testicular steroidogenesis. *Indian J Exp Biol.* 1995;33(3):165–168. PMID: 7601485.
- Viau V., Meaney M. The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *J Neurosci.* 1996;16(5):1866–1876. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01866.1996.
- Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Ткаченко Н.Н. и др. Кисспептин и синдром поликистозных яичников — есть ли связь?

- Журнал акушерства и женских заболеваний.* 2017;66(6):73–80. DOI: 10.17816/JOWD66673-80.
14. Магаррамова Л.А., Тиссен И.Ю., Блаженко А.А. и др. Кисспептин является тестостерон-независимым регулятором сексуальной мотивации у самцов крыс. *Журнал экспериментальной биологии и сельскохозяйственных наук.* 2022;10(1):131–134. DOI: 10.18006/2022.10(1).131.134.
 15. Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Кисспептин снижает сексуальную дисфункцию в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023;14(4):237–244. DOI: 10.17816/phbn623033.
 16. Тиссен И., Магаррамова Л., Бадрутдинов Р. и др. Возможная роль кисспептина в тестостерон-независимой регуляции сексуальной мотивации у самцов крыс. *Грузинские медицинские новости.* 2022;(323):122–125. PMID: 35271483.
 17. Csabafi K., Jászberényi M., Bagosi Z. et al. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behavioural Brain Research.* 2013;241:56–61. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.039.
 18. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н. и др. Витальный стресс вызывает долговременные поведенческие расстройства и отклонения в липидном обмене у самок крыс. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2016;14(4):32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41.
 19. Алексеев Б.Е., Белоус И.М. Сексуальные дисфункции у женщин с психогенными депрессиями. *Обзор психиатрии и медицинской психологии.* 2013;(1):22–24.
 20. Comninou A.N., Wall M.B., Demetriou L. et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest.* 2017;127(2):709–719. DOI: 10.1172/JCI89519.
 21. Xie Q., Kang Y., Zhang C., Xie Y., Wang C., Liu J. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:925206. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.
 22. Перова А.П., Гольц В.А., Лебедев А.А. и др. Кисспептин 10 уменьшает проявление половой дисфункции у крыс в моделях острого психогенного стресса. *Патогенез.* 2024;24(2):76–80. DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.76-80.
 23. Collu R., Gibb W., Ducharme J.R. Effects of stress on the gonadal function. *J Endocrinol Invest.* 1984;7(5):529–537. DOI: 10.1007/BF03348463.
 24. Dubey A.K., Plant T.M. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (*macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Biol Reprod.* 1985;33(2):423–431. DOI: 10.1095/biolreprod33.2.423.
 25. Gottsch M.L., Cunningham M.J., Smith J.T. et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2004;145(9):4073–4077. DOI: 10.1210/en.2004-0431.
 26. Irwig M.S., Fraley G.S., Smith J.T. et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology.* 2004;80(4):264–272. DOI: 10.1159/000083140.
 27. Mills E.G., Izzi-Engbeaya C., Abbara A., Comninou A.N., Dhillon W.S. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(2):97–113. DOI: 10.1038/s41574-020-00438-1.
 28. Gresham R., Li S., Adekunbi D.A. et al. Kisspeptin in the medial amygdala and sexual behavior in male rats. *Neurosci Lett.* 2016;627:13–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.042.

REFERENCES

1. Henry J.P. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci.* 1992;27(1):66–83. DOI: 10.1007/BF02691093.
2. Keeney D.S., Jenkins C.M., Waterman M.R. Developmentally regulated expression of adrenal 17 alpha-hydroxylase cytochrome P450 in the mouse embryo. *Endocrinology.* 1995;136(11):4872–4879. DOI: 10.1210/endo.136.11.7588219.
3. Lebedev A.A., Pshenichnaya A.G., Yakushina N.D., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Effect of astressin, a corticoliberin antagonist, on aggression and anxiety-fobic states in male rats reared in social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(3):38–47. DOI: 10.17816/RCF15338-47.
4. Zarubina I.V., Ganapolsky V.P., Alexandrov P.V., Shabanov P.D. Study of meteoadaptogenic properties in healthy volunteers in cold exposure. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2007;7(1):1459–1463.
5. Lee J.-H., Miele M.E., Hicks D.J. et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(23):1731–1737. DOI: 10.1093/jnci/88.23.1731.
6. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. From KiSS1 to kisspeptins: An historical perspective and suggested nomenclature. *Peptides (NY).* 2009;30(1):4–9. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.06.016.
7. Goltz V.A., Lebedev A.A., Eresko S.O et al. KiSS1 kisspeptin of bony fish and mammalian kisspeptin analogs enhance the communicative behavior of *Danio rerio* induced by social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2024;22(2):191–203. DOI: 10.17816/RCF625892.
8. Lee D.K., Nguyen T., O'Neill G.P. et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett.* 1999;446(1):103–107. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00009-5.
9. Mills E.G., Yang L., Abbara A., Dhillon W.S., Comninou A.N. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:928143. DOI: 10.3389/fendo.2022.928143.
10. Huang Y., Liu Q., Huang G., Wen J., Chen G. Hypothalamic kisspeptin neurons regulates energy metabolism and reproduction under chronic stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:844397. DOI: 10.3389/fendo.2022.844397.
11. Kant P.A., Saxena R.N. Effect of beta-endorphin and naloxone on rat testicular steroidogenesis. *Indian J Exp Biol.* 1995;33(3):165–168. PMID: 7601485.
12. Viau V., Meaney M. The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area. *J Neurosci.* 1996;16(5):1866–1876. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01866.1996.

13. Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Tkachenko N.N. et al. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome — is there any connection? *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):73–80. DOI: 10.17816/JOWD66673-80.
14. Magarramova L.A., Tissen I.Y., Blazhenko A.A. et al. Kisspeptin is Testosterone independent regulator of Sexual Motivation in Male Rats. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2022;10(1):131–134. DOI: 10.18006/2022.10(1).131.134.
15. Tissen I.Yu., Lebedev A.A., Tsikunov S.G., Shabanov P.D. Kisspeptin reduces sexual dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2023;14(4):237–244. DOI: 10.17816/phbn623033.
16. Tissen I., Magarramova L., Badrutdinov R. et al. Possible role of kisspeptin in testosterone-independent regulation of sexual motivation in male rats. *Georgian Med News*. 2022;(323):122–125. PMID: 35271483.
17. Csabafi K., Jászberényi M., Bagosi Z. et al. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats. *Behavioural Brain Research*. 2013;241:56–61. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.11.039.
18. Tsikunov S.G., Pshenichnaya A.G., Klyueva N.N. et al. Vital stress causes long-lasting behavioral disorders and lipid metabolism deviations in female rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(4):32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41.
19. Alekseev B.E., Belous I.M. Sexual dysfunctions in women with psychogenic depressions. *Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2013;(1):22–24.
20. Comninou A.N., Wall M.B., Demetriou L. et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest*. 2017;127(2):709–719. DOI: 10.1172/JCI89519.
21. Xie Q., Kang Y., Zhang C., Xie Y., Wang C., Liu J. et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. DOI: 10.3389/fendo.2022.925206.
22. Perova A.P., Golts V.A., Lebedev A.A. et al. Kisspeptin-10 reduces the manifestation of sexual dysfunction in rats in models of acute psychogenic stress. *Pathogenesis*. 2024;24(2):76–80. DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.76-80.
23. Collu R., Gibb W., Ducharme J.R. Effects of stress on the gonadal function. *J Endocrinol Invest*. 1984;7(5):529–537. DOI: 10.1007/BF03348463.
24. Dubey A.K., Plant T.M. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (*macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release1. *Biol Reprod*. 1985;33(2):423–431. DOI: 10.1095/biolreprod33.2.423.
25. Gottsch M.L., Cunningham M.J., Smith J.T. et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004;145(9):4073–4077. DOI: 10.1210/en.2004-0431.
26. Irwig M.S., Fraley G.S., Smith J.T. et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004;80(4):264–272. DOI: 10.1159/000083140.
27. Mills E.G., Izzi-Engbeaya C., Abbara A., Comninou A.N., Dhillo W.S. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):97–113. DOI: 10.1038/s41574-020-00438-1.
28. Gresham R., Li S., Adekunbi D.A. et al. Kisspeptin in the medial amygdala and sexual behavior in male rats. *Neurosci Lett*. 2016;627:13–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.042.

ОБ АВТОРАХ

Владанка Александровна Гольц, младший научный сотрудник, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0009-0001-2716-318X; eLibrary SPIN: 2031-2550; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Анастасия Павловна Перова, аспирант медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2548-8647; eLibrary SPIN: 1058-0174; e-mail: alpamr@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных

AUTHORS INFO

Vladanka A. Goltz, Junior Researcher at the Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-2716-318X; eLibrary SPIN: 2031-2550; e-mail: digitalisobscura@mail.ru

Anastasiya P. Perova, Postgraduate Student, Department of Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2548-8647; eLibrary SPIN: 1058-0174; e-mail: alpamr@gmail.com

Andrei A. Lebedev, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Eugenii R. Bychkov, MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology

ОБ АВТОРАХ

средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

* **Сарнг Саналович Пюрвеев**, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Глеб Владимирович Безнин, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории психофизиологии эмоций, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5730-4265; eLibrary SPIN: 7796-1107; e-mail: beznin.gv@iemspb.ru

Сергей Георгиевич Цикунов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии и эмоций, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

Карина Владимировна Ленская, д-р биол. наук, заведующая кафедрой фармации медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5443-378X; eLibrary SPIN: 4583-2566; e-mail: karinavl@yandex.ru

Алекбер Азиз оглы Байрамов, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор, заведующий отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

* **Sarnng S. Pyurveev**, Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197376, Russia; Assistant Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Viktor A. Lebedev, PhD, Researcher, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Gleb V. Beznin, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5730-4265; eLibrary SPIN: 7796-1107; e-mail: beznin.gv@iemspb.ru

Sergey G. Tsikunov, MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Laboratory of Psychophysiology of Emotions, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7097-1940; eLibrary SPIN: 7771-1940; e-mail: secikunov@yandex.ru

Karina V. Lenskaia, PhD, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of Department of Pharmacy, Medical faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5443-378X; eLibrary SPIN: 4583-2566; e-mail: karinavl@yandex.ru

Alekber A. Bayramov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), leading researcher; Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 9802-9988; e-mail: alekber@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, PhD, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author