

## ОБЗОРЫ

УДК 612.82

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.6 EDN: DGHYWC

**ПЕПТИДНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ КОСТИСТЫХ РЫБ КАК НОВАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ**© Хохлов П.П.<sup>1</sup>, Байрамов А.А.<sup>1,2</sup>, Блаженко А.А.<sup>1</sup>, Бычков Е.Р.<sup>1</sup>, Лебедев А.А.<sup>1</sup>, Казаков С.В.<sup>1</sup>, Шабанов П.Д.<sup>1</sup><sup>1</sup>Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия.<sup>2</sup>Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2*Резюме*

**Цель.** Провести анализ значимости пептидных сигнальных систем у костистых рыб как новая молекулярная модель для экспериментальной нейрофармакологии.

**Методика.** Литературный поиск проводили в международной базе данных PubMed и в отечественной электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU по ключевым словам.

**Результаты.** В последние десятилетия благодаря развитию филогеномики сложились новые представления об эволюции позвоночных животных и о гомологии пептидных сигнальных систем в пределах позвоночных, о схожести и различиях молекулярного строения в пределах позвоночных. Сравнительное секвенирование сигнальных пептидов и кодирующих их генов позволило сделать выводы о родстве пептидных систем и происхождении их в эволюции от одних предковых молекулярных систем в пределах позвоночных животных.

**Заключение.** Отмечается высокий уровень сходства в молекулярном строении сигнальных пептидов и соответствующих рецепторов приводит к выводу о перспективности использования представителей костистых рыб в качестве модельных организмов для изучения пептидных сигнальных систем в качестве фармакологических мишеней. При этом следует учитывать различия в физиологических эффектах действия сигнальных пептидов у рыб с одной стороны и человека и высших млекопитающих – с другой.

*Ключевые слова:* межклеточные сигнальные системы, нейропептиды, костистые рыбы

**PEPTIDE SIGNALING SYSTEMS IN TELEOST FISH ARE NEW MOLECULAR MODELS FOR EXPERIMENTAL NEUROPHARMACOLOGY.**Khokhlov P.P.<sup>1</sup>, Bairamov A.A.<sup>1,2</sup>, Brazhenko A.A.<sup>1</sup>, Bychkov E.R.<sup>1</sup>, Lebedev A.A.<sup>1</sup>, Kazakov S.V.<sup>1</sup>, Shabanov P.D.<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>FSBI "Almazov National Medical Research Centre", 2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** The review material analyzes on the significance of peptide signaling systems in teleost fish as a new molecular model for experimental neuropharmacology.

**Results.** In recent decades, due to the development of phylogenomics, new ideas about the evolution of vertebrates and about the homology of peptide signaling systems within vertebrates, about the similarities and differences in molecular structure within vertebrates, have developed. Comparative sequencing of signal peptides and the genes encoding them made it possible to draw conclusions about the relationship

of peptide systems and their evolutionary origin from the same ancestral molecular systems within vertebrates.

**Conclusion.** A high level of similarity in the molecular structure of signal peptides and corresponding receptors is noted, which leads to the conclusion that the use of bony fish representatives as model organisms for studying peptide signal systems as pharmacological targets is promising. In this case, one should take into account the differences in the physiological effects of signal peptides in fish, on the one hand, and in humans and higher mammals, on the other.

*Keywords:* intercellular signaling systems, neuropeptides, bony fish

## Введение

Основания для проведения настоящего анализа проблемы лежат в двух плоскостях. Во-первых, новым направлением в нейрофармакологии является интерес к нейропептидным сигнальным системам как мишеням для фармакологического воздействия [19]. Это направление можно считать относительно новым по сравнению с традиционными мишенями в нейрофармакологии системам низкомолекулярных или конвенциональных нейротрансмиттеров [36]. Такими традиционными мишенями в нейрофармакологии считают классические нейротрансмиттеры: ацетилхолин, дофамин, аминокислоты [26]. Также мишенями служат рецепторы и транспортеры вышеуказанных нейротрансмиттеров [18].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные об эффективности и перспективности фармакологического воздействия именно на модулирующие нейропептидные системы, которые осуществляют «тонкую настройку» (англ. Finetuning) в процессах межнейрональной регуляции [24]. В настоящее время нейропептидные и нейрогормональные сигнальные системы интенсивно исследуются с позиции физиологии, нейроэндокринологии и нейрофармакологии. особый интерес вызывают пептидные сигнальные системы, которые отвечают за тонкую регуляцию (нейромодуляцию) самых разнообразных нейрофизиологических процессов: реакции на стресс, механизмах подкрепления, регуляции пищевого поведения и др.[14]. Многие гормоны также играют роль нейромодуляторов и, поэтому, есть основания включить их в рассмотрение[8].

Следует отметить существующую в литературе некоторую неопределенность в терминологии. Мы при настоящем рассмотрении понимаем под нейротрансмиттерными системами молекулярные системы, которые передают через синапс-потенциал действия в отличие от нейромодуляторов, которые стимулируют или ингибируют (одним словом модулируют) передачу этого потенциала действия [8]. Особо следует рассматривать серотонинэргические системы с их «объемным» выбросом серотонина. В настоящем обзоре сознательно не рассматриваются нейротрансмиттерные пептидные системы опиоидной группы, фармакология которых детально исследованы и лежит вне рамок рассматриваемых вопросов [35].

Другим основанием для настоящего анализа данных литературы был вопрос о расширении спектра модельных организмов для исследований в области экспериментальной фармакологии[17]. В настоящее время поле деятельности экспериментальной нейрофармакологии расширяется в отношении перечня экспериментальных животных для исследований помимо традиционных лабораторных грызунов и приматов[29]. В обиход экспериментаторов входят низшие позвоночные – рыбы и амфибии[10].

В течение двух десятилетий настоящего столетия представители инфракласса костистых рыб Teleostes стали излюбленными объектами для экспериментальных исследований в многочисленных областях биомедицины [15, 16, 42]

Возникает естественный вопрос, насколько экспериментальные данные, полученные в экспериментах на рыбах можно переносить на человека и высших млекопитающих (англ. Readacross) [11, 29, 37]. В данном краткой обзоре сделана попытка суммировать данные литературы о сходстве и различиях строения и физиологических функций сигнальных пептидов у представителей костистых рыб с одной стороны и высших млекопитающих. Также авторы ставили перед собой задачу дать оценку возможности и широты использования представителей Teleostes в экспериментальных исследованиях нейропептидных систем и переноса выводов на клиническую область.

Цель исследования – анализ значимости пептидных сигнальных систем у кости Рисстых рыб как новая молекулярная модель для экспериментальной нейрофармакологии.

### Костистые рыбы в качестве модельных организмов

Группа костистых рыб (Teleostes) представляет собой инфракласс позвоночных животных, который включает почти 90% всех видов позвоночных (Vertebrates) [13]. Последние десятилетия представители этой группы стали излюбленными объектами для экспериментальных исследований в биологии развития, молекулярной генетики, экологической токсикологии и других отраслей биомедицины [2]. Особенно большое распространение в качестве модельных организмов получили *Danio rerio* (англ. Zebra fish) [6] золотая рыбка *Carassius auratus* [32]. И японская рисовая рыба *Oryzias latipes* (англ. medaka) [13].

К настоящему времени *D.rerio* можно считать одним из наиболее досконально и всесторонне изученных видов низших позвоночных [7, 27]. Выбор был определен относительно коротким жизненным циклом, высокой плодовитостью до 200 икринок на самку, а главное – наличие прозрачной личинки, что позволяет проследить судьбу отдельной клетки в ходе раннего эмбриогенеза [45]. Для сравнительного анализа важно и ценно, что у *D.rerio* к настоящему времени полностью расшифрован и секвенирован геном [33].

Вторым столь же подробно исследованным представителем костистых рыб следует считать многочисленные породы золотой рыбки *C.auratus* [34]. У этого вида также полностью секвенирован геном [9].

И *D.rerio* и *C.auratus* представляют собой в определенной степени родственные виды. Оба вида принадлежат к одному семейству карповых (Табл.1) *Cyprinidae* [13]. Семейство, в свою очередь, относится к отряду карпообразных *Cypriniformes*, согласно современной систематике рыб, группе *Ostariophysi*, когорте *Otomorpha* [9].

Таблица 1. Виды костистых рыб, используемые в качестве модельных организмов

Латинское название	Русское название	Англоязычное название	Отряд и семейство
<i>Danio rerio</i>	-	Zebrafish	Cypriniformes, Cyprinidae
<i>Carassius auratus</i>	Золотая рыбка	Goldfish	Cypriniformes, Cyprinidae
<i>Oryzias latipes</i>	Японская рисовая рыбка,	Medaka	Beloniformes, Adrianichthyidae
<i>Brama brama</i>	Морской лещ	Atlantic bream	Perciformes, Bramidae
<i>Dicentrarchus labrax</i>	Лаврак	European sea bass	Perciformes. Moronidae
<i>Scomber japonicus japonicus</i>	Тихоокеанская скумбрия	Chubb macherel	Scombriformes, Scombridae
<i>Oreochromis mossambica</i>	Тилapia	Tilapia	Perciformes, Cychlida
<i>Veraspermooseru</i>	Камбала	Flounder	Pleuronectiformes, Pleuronictidae

Японская рисовая рыбка или медака *Oryzias latipes* относится, согласно современной систематике костистых рыб, к когорте *Euteleostes*, отряду сарганообразных (*Beloniformes*), семейству *Adrianichthyidae* [17] (табл. 1). Одновременно интенсивно исследуют физиологию, биохимию и токсикологию рыб, относящихся к видам, которые разводят в условиях аквакультуры [21]. Это морской лещ *Bramabrama* (англ. *Atlanticbrame*), лаврак *Dicentrarchus labrax* (англ. *Europeanbass*) и ряд других видов. Виды рыб, активно используемые в аквакультуре, относятся к отряду окунеобразных – *Perciformes*. И скумбриевых – *Scombriformes* [12].

Возможности использования представителей костистых рыб в качестве новых модельных организмов и правомочность переноса полученных на рыбах выводов на высших млекопитающих и человека в последние десятилетия получили основательное теоретическое обоснование. Это, прежде всего, достижения новой области эволюционной генетики – филогеномики [33], и на основе филогеномики формирование новых представлений об эволюции и родственных отношениях в пределах группы позвоночных животных [41].

Экспериментальной фактической базой для создания филогеномики послужили данные о строении геномов различных позвоночных животных [5], и, в особенности сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей – секвенирование целых геномов и так называемое «выстраивание» (англ. alignment) отдельных гомологичных генов и целых геномов [25].

Сравнительный анализ геномов привел к молекулярно-биологическому подтверждению о монофилетическом происхождении (происхождению из единого корня в эволюции) всех позвоночных животных и, соответственно, гомологии многих генов, в том числе кодирующих сигнальные пептиды и их рецепторы [33]. На рис. 1 отражены наиболее общепринятые современные представления о происхождении и дивергентной эволюции позвоночных животных в виде так называемого кладистического дерева на основании данных филогеномики.

Параллельно с данными о сходстве целых геномов и филогенетических отношениях в пределах позвоночных накоплены многочисленные фактические данные о сходстве первичной молекулярной структуры, а именно последовательности аминокислотных остатков у гормонов, сигнальных пептидов, их специфических рецепторов в пределах всех позвоночных животных [31]. То же утверждение справедливо для соответствующих генов, кодирующих указанные пептиды, гормоны и их рецепторы [1]. В частности, установлено сходство грелиновой сигнальной системы в пределах позвоночных [43]. Более того, предложена кладистическая схема параллельной коэволюции пептидов прогрелинов и их специфических рецепторов GHS-R (growth hormone secretagogue receptor) [43].

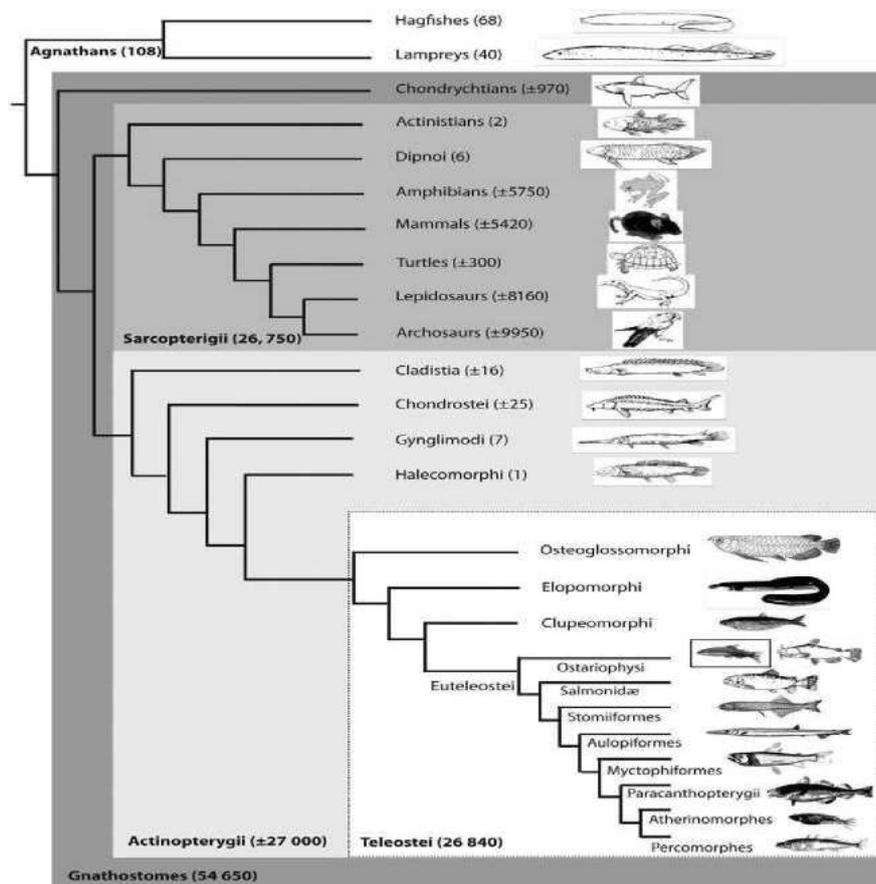


Рис. 1. Схема эволюции позвоночных животных на основании данных филогеномики (по Chen Q. at al., 2015, с изменениями)

Проведены сравнительные исследования результатов секвенирования генов сигнальной системы орексина [40], системы кисспептинов [22] и ряда других пептидных гормонов и сигнальных пептидов (табл.2, рис. 2-4.). Обращает на себя внимание наличие у представителей Teleostes подчас многочисленных изоформ практически для всех изученных пептидных гормонов и сигнальных пептидов (табл.2). Этот факт требует отдельного объяснения и важен для

интерпретации полученных экспериментальных данных при работе над сигнальными системами. Объяснение лежит в сфере современного понимания происхождения и эволюции позвоночных животных в целом и костистых рыб в частности.

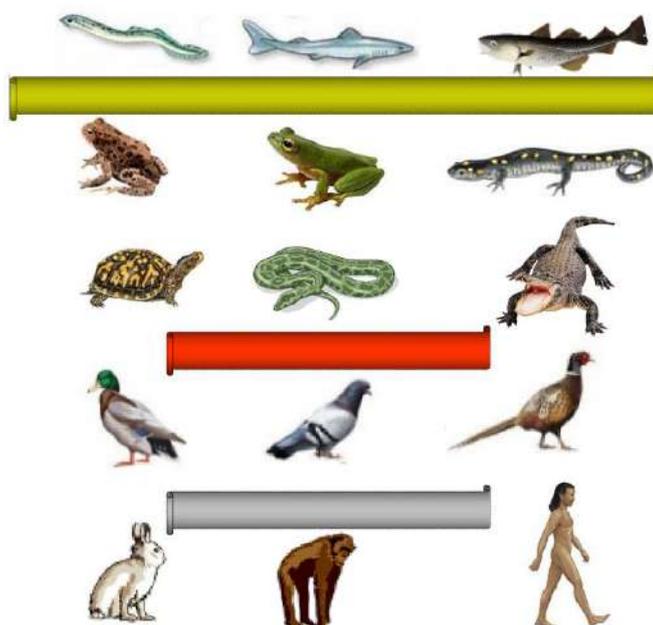


Рис. 2. Распространение грелиновой системы Ghr-GHSR в пределах позвоночных животных (из Tine M. et al., 2016, с дополнениями)

Таблица 2. Основные пептиды, гомологичные для костистых рыб и млекопитающих

Человек/грызуны			Костистые рыбы		
Пептид	Физиологические функции (основные)	Гены	Ортолог/паролог	Физиологические функции (основные)	Гены
Окситоцин	Регуляция родовой деятельности	<i>oxt</i>	Вазотоцин/изотоцин	Регуляция ионного равновесия	<i>itnp</i>
Вазопрессин	Тонус сосудов	<i>avp</i>	Вазотоцин/изотоцин	-	<i>avpr</i>
Грелин	Регуляция пищевого поведения, регуляция эмоциональной сферы	<i>ghrl</i>	Грелин	Регуляция пищевого поведения, регуляция эмоциональной сферы	<i>ghrh</i>
Орексин	Пищевое поведение	<i>orex1</i>	Орексин	Пищевое поведение	<i>hcrt</i>
Кисспептин	Мотивация полового поведения	<i>kiss</i>	Кисспептин	Мотивация полового поведения	<i>kiss1</i> <i>kiss2</i>
Лептин	Пищевое поведение	<i>lep</i>	Лептин	Пищевое поведение	<i>lepa</i> <i>lepb</i>
Ксенин	-		Ксенин	-	
Гонадотропин-рилизинг гормон	Регуляция гаметогенеза и репродуктивного цикла	<i>gnrh</i>	Гонадотропин-рилизинг гормон	Регуляция гаметогенеза и репродуктивного цикла	<i>gnrh1</i> <i>gnrh2</i> <i>gnrh3</i> <i>gnrh4</i>

Согласно современным представлениям происхождение и эволюция костистых рыб Teleostes связана с тремя последовательными этапами (англ. rounds) полной дубликации генома (англ. Whole genome duplication – WGD) [23]. В результате этого образовано по несколько копий гомологичных генов. Точнее первый и второй раунды (1R и 2R) связывают с возникновением и

дальнейшей эволюцией позвоночных животных в целом, тогда как третий раунд (3R) дупликации целого генома (WGD) связывают с происхождением именно группы Teleostes [30]. По мнению генетиков явление WGD приводит к появлению нескольких одинаковых генных копий, которые в ходе дальнейшего эволюционного процесса могут претерпевать мутации и давать несколько генетически сходных изоформ [38]. В отдельных группах костистых рыб, например у карповых в эволюции происходили как дальнейшие WGD, так и дупликации отдельных групп генов [33]. Таким образом, семейство карповых рыб, к которым относятся *D. rerio* и золотая рыбка, с точки зрения генетики следует считать полиплоидными организмами.

Что касается высших позвоночных, а именно млекопитающих, то они в ходе эволюции под действием естественного отбора теряли наименее эффективные изоформы генов и соответствующих пептидов и их рецепторов [25].

Сравнительный генетический анализа генов пептидных гормонов и сигнальных пептидов и анализ итогов секвенирования генов пептидов и их рецепторов привели к представлению о монофилетическом происхождении пептидных сигнальных систем в пределах группы позвоночных животных [30]. Такие представления подразумевают наличие гипотетической предковой формы (англ. Commonancestor) у наиболее примитивных позвоночных. Последующую эволюцию пептидных систем связывают параллельно с дивергентной эволюцией самих позвоночных животных (рис. 3). Предложена филогенная схема в форме кладистического древа кисспептинов [44] (рис. 4). Сформированы представления о параллельной «коэволюции» грелиновых пептидов и соответствующих селективных рецепторов GHS-R в пределах позвоночных животных, начиная от низших позвоночных – круглоротых и заканчивая высшими млекопитающими [43].

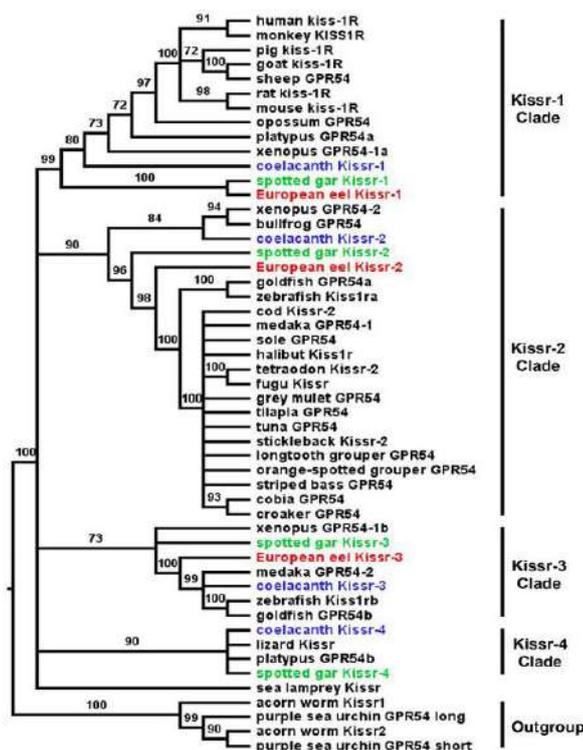


Рис. 3. Эволюционное древо рецепторов кисспептинов (из Pasquier J. et al., 2012, с изменениями)

Важной особенностью костистых рыб является наличие в их геномах многочисленных дупликаций [30], что, в частности, отличает их от традиционных лабораторных млекопитающих: мыши, крысы и т.п. Например, геномы *D. rerio*, *S. auratus*, *D. labrax*, *V. brama* содержат *kiss1* и *kiss2*, *kiss3* и *kiss4*, которые кодируют соответственно две формы пептида кисспептина [40] (табл. 2). Обе формы выполняют у рыб различные физиологические функции.

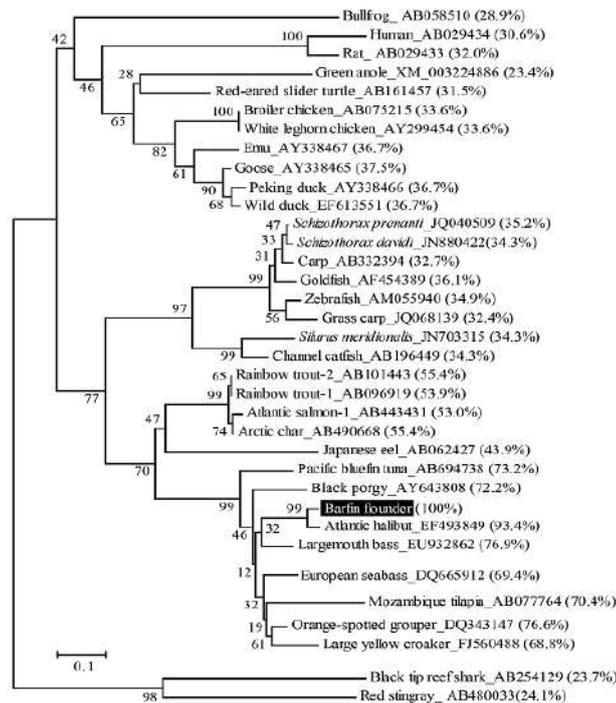


Рис. 4. Филогенетическое древо грелиновой сигнальной системы [44]

У *D. rerio* и ряда других представителей инфракласса Teleostes подробно прослежено формирование в онтогенезе функциональных осей гипоталамус – гипофиз – интергенитальная железа (гомолог надпочечников у рыб) и гипоталамус – гипофиз – гонады (рис. 5).

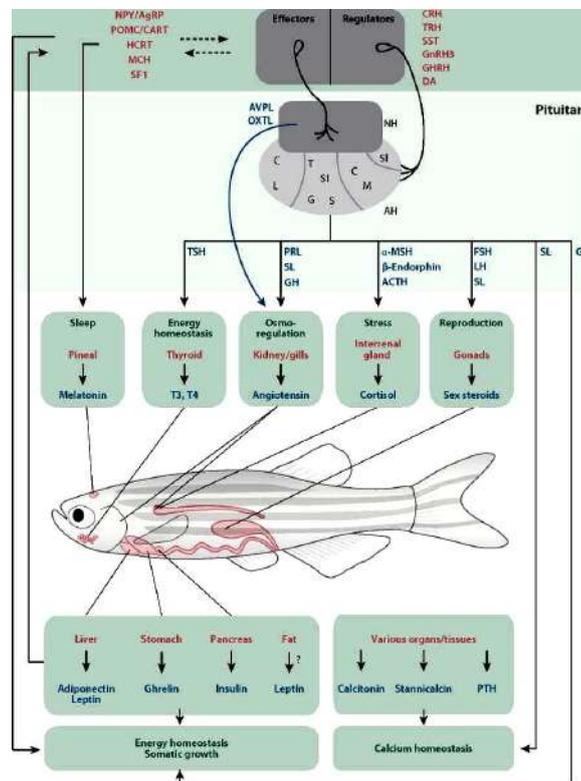


Рис. 5. Блок-схема эндокринной системы *D. rerio* (по Lohra Hammerschmidt, 2011, с изменениями)

Также важно ответить на вопрос, насколько перспективно использование модельных представителей костистых рыб для экспериментальной фармакологии и, с другой стороны, насколько правомочен результат, полученный на рыбах, на высших млекопитающих и человеке (англ. Readacross). В наших исследованиях мотивационного поведения у рыб *Danio rerio* и крыс Вистар прослеживали схожие поведенческие паттерны на действия аналогов кисспептина (рис. 6) [1, 39].

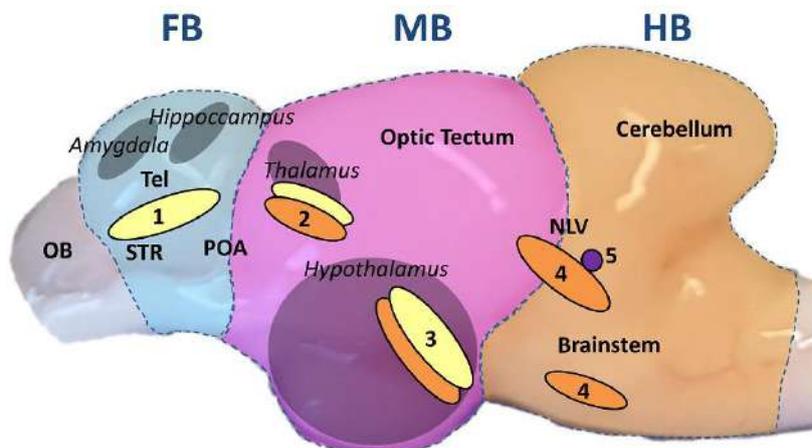


Рис. 6. Схема лимбической системы костистой рыбы *Coregonus* (по Mfirtirel-Ribera, 2020, с дополнениями). Условные обозначения: RB – передний мозг, MB – средний мозг, HB – задний мозг, OB – обонятельные луковицы, TEL – конечный мозг, POA – преоптическая область. Моноаминергические системы обозначены желтым

Для ответа на эти вопросы целесообразно рассмотреть применение моделей-рыб в смежных областях: молекулярной генетики, биологии развития, экологической токсикологии.

Для оценки соответствия результатов, полученных на рыбах, для клинической фармакологии важно охарактеризовать следующие вещи: 1) Сходство межклеточных сигнальных систем в пределах всех позвоночных. 2) Сходство и различия в физиологической реакции в ответ на активацию определенных рецепторов. 3) Все рецепторы пептидов принадлежат к группе G-протеин сопряженных рецепторов (GPCR), имеют одинаковое доменное строение в пределах всех позвоночных животных. 4) Рецепторы пептидных сигнальных систем демонстрируют значительное сходство в последовательностях нуклеотидов и аминокислот соответственно в ДНК и белках, демонстрируют высокую степень эволюционного консерватизма. При этом физиологический ответ при активации гомологичных рецепторов может различаться у низших позвоночных и млекопитающих.

## Выводы

1. Анализ данных о молекулярном строении сигнальных пептидов и их рецепторов свидетельствует о высокой степени сходства молекулярного строения в пределах позвоночных животных и об теоретической обоснованности использования представителей костистых рыб в качестве модельных организмов в экспериментальной фармакологии.
2. Характерную особенность пептидных сигнальных систем костистых рыб состоит в наличии нескольких изоформ пептидов. Кодирование этих изоформ обеспечивается несколькими копиями генов в результате их предшествующей дупликации.
3. Использование низших позвоночных, в частности костистых рыб, в качестве модельных организмов для исследования пептидных сигнальных систем и экстраполяция полученных выводов на высших млекопитающих и человека получает теоретическое обоснование на основе данных современной молекулярной генетики и филогеномики.

4. Требуется дальнейшего сравнительного анализа оценка поведенческих реакций рыб в экспериментальных условиях и соотнесение паттернов поведения с паттернами поведения лабораторных грызунов.

## Литература (references)

1. Лебедев А.А., Блаженко А.А., Гольц В.А. и др. Действие аналогов кисспептина на поведение *Danio rerio* // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2022. – Т.20, №2. – С. 201-210. [Lebedev A.A., Blazhenko A.A., Golc V.A. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2022. – V.20, N2. – P. 201-210. (in Russian)]
2. Amsterdam A., Hopkins N. Mutagenesis strategies in zebrafish for identifying genes involved in development and disease // *Trends Genet.* – 2006. – V.22, № 9. – P.473-478.
3. Barcellos L.J.G., Koakoski G., Da Rosa J.G.S., Ferreira D., Barreto R.E., Giaquinto P.C., Volpato G.L. Chemical communication of predation risk in zebrafish does not depend on cortisol increase // *Scientific Reports.* – 2014. – V.4. – P. 5076.
4. Blazhenko A.A., Khokhlov P.P., Tissen I.Y. et al. Benzodiazepine tranquilizers abolish the stress-induced increase of the brain ghrelin level in *DANIO RERIO* // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* – 2020. – V.18, №4. –P. 327-332.
5. Blomme T., Vandepoele K., De Bodt S. et al. The gain and loss of genes during 600 million years of vertebrate evolution // *Genome Biol.* – 2006. – V.7, №5. – P. R43.
6. Bovenkerk B., Kaldewaij F. The use of animal models in behavioural neuroscience research // *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* – 2015. – V.1. – P. 17-46.
7. Burbidge S., Stewart I., Placzek M. Development of the neuroendocrine hypothalamus // *Comprehensive Physiology.* – 2016. – V.13, N2. – P. 623-643.
8. Chandrasekar G., Lauter G., Hauptmann G. Distribution of corticotropin-releasing hormone in the developing zebrafish brain // *Journal of Comparative Neurology.* – 2007. – V.505, N4. – P. 337-351.
9. Chen D., Zhang Q., Tang W., Huang Z. et al. The evolutionary origin and domestication history of goldfish (*Carassius auratus*) // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2020. – V.117, N47. – P. 29775-29785.
10. Collin J., Martin P. Zebrafish as a Research Organism: *Danio rerio* in Biomedical Research // *Basic Science Methods for Clinical Researchers.* – 2017. – P. 235-261.
11. Colwill R.M., Creton R. Imaging escape and avoidance behavior in zebrafish larvae // *Reviews in the Neurosciences.* – 2011. – V.22, N1. – P. 63-73.
12. Diaz-Regueira S., Anadin R. Central projections of the vagus nerve in chelon labrosus risso (Teleostei, O. Perciformes) // *Brain, Behavior and Evolution.* – 1992. – V.40, N6. –P. 297-310.
13. D'Angelo L., Lossi L., Merighi A., de Girolamo P. Anatomical features for the adequate choice of experimental animal models in biomedicine: I. Fishes // *Annals of Anatomy.* – 2016. – V.205. – P. 75-84.
14. Daskalakis N.P., Yehuda R., Diamond D.M. Animal models in translational studies of PTSD // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – V.38, N6. – P. 1895-1911.
15. de Abreu M.S., Friend A.J., Demin K.A. et al. Zebrafish models: do we have valid paradigms for depression? // *Journal of Pharmacology Toxicology Methods.* – 2018. – V.94(Pt 2). –P. 16-22.
16. Devyashin A.S., Blazhenko A.A., Lebedev V.A. et al. Assessment of dose-dependent effects of anxiolytics of benzodiazepine structure with diazepam as an example in *Danio Rerio* // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* – 2020. – V.18, N1. – P. 43-49.
17. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C. et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish // *Behavioural Brain Research.* – 2009. – V.205, N1. – P. 38-44.
18. Fleckenstein A.E., Volz T.J., Riddle E.L. et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* – 2007. – V.47. – P. 681-698.
19. Franco R., Casadi V., Cortis A. et al. G-protein-coupled receptor heteromers: Function and ligand pharmacology // *British Journal of Pharmacology.* – 2008. – V.153, Suppl.1. – P. 90-98.
20. Fuentes R., Letelier J., Tajer B. et al. Fishing forward and reverse: Advances in zebrafish phenomics // *Mechanisms of Development.* – 2018. – V.154. –P. 296-308..
21. Gerlai R. Zebra fish: an uncharted behavior genetic model // *Behavior Genetics* – 2003. – V.33, N5. – P. 461-468.

22. Ho E.V., Shi C., Cassin J., He M.Y. et al. Reproductive Deficits Induced by Prenatal Anti-Mullerian Hormone Exposure Require Androgen Receptor in Kisspeptin Cells // *Endocrinology*. – 2021. – V.162, N12. – P. 1-23.
23. Hu C.K., Southey B.R., Romanova E.V. et al. Identification of prohormones and pituitary neuropeptides in the African cichlid, *Astatotilapia burtoni* // *BMC Genomics*. – 2016. – V.17, N1. – P.1-18.
24. Jamieson B.B., Nair B.B., Iremonger K.J. Regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurone excitability by oxytocin // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2017. – V.29, N11. e12532.
25. Kily L.J.M., Cowe Y.C.M., Hussain O. et al. Gene expression changes in a zebrafish model of drug dependency suggest conservation of neuro-adaptation pathways // *The Journal of Experimental Biology*– 2008. – V.211, N10. – P. 1623-1634.
26. Kofman O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2002. – V.26, N4. – P. 457-470.
27. Krishnan J., Rohner N. Sweet fish: Fish models for the study of hyperglycemia and diabetes // *Journal of Diabetes*. – 2019. – V.11, N3. – P. 193-203.
28. Löhr H., Hammerschmidt M. Zebrafish in endocrine systems: recent advances and implications for human disease // *Annual review of physiology*. – 2011. – V.73. – P. 183-211.
29. Levin E.D., Chen E. Nicotinic involvement in memory function in zebrafish // *Neurotoxicology and Teratology*. – 2004. – V.26, N6. – P. 7310735.
30. Ludwig M., Stern J. Multiple signalling modalities mediated by dendritic exocytosis of oxytocin and vasopressin // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2015. – V.370, N1672. – P. 1-9.
31. Matsuda K., Azuma M., Kang K.S. Orexin System in Teleost Fish // *Vitamins and hormones*. – 2012. – V.89. – P. 341-361.
32. Maximino C., Marques De Brito T., De Mattos Dias C.A.G. et al. Scototaxis as anxiety-like behavior in fish // *Nature Protocols*. – 2010. – V.5, N2. – P. 221-228.
33. McCluskey B.M., Postlethwait J.H. Phylogeny of zebrafish, a “model species,” within *Danio*, a “model genus” // *Molecular Biology and Evolution*. – 2015. – V.32, N3. – P. 635-652.
34. Miyata S., Taguchi K., Maekawa S. Dendrite-associated opioid-binding cell adhesion molecule localizes at neurosecretory granules in the hypothalamic magnocellular neurons // *Neuroscience*. – 2003. – V.122, N1 – P. 169-181.
35. Mundinger T.O., Cummings D.E., Taborsky G.J. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves // *Endocrinology*. – 2006. – V.147, N6. – P. 2893-2901.
36. Ninkovic J., Folchert A., Makhankov Y.V. et al. Genetic identification of AChE as a positive modulator of addiction to the psychostimulant D-amphetamine in zebrafish // *J Neurobiol*. – 2006. – V.66, N5. – P. 463-475.
37. Saverino C., Gerlai R. The social zebrafish: behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish // *Behavioural Brain Research*– 2008. – V. 191, N1. – P. 77-87.
38. Semmens D.C., Elphick M.R. The evolution of neuropeptide signalling: Insights from echinoderms // *Briefings in Functional Genomics*. – 2017. – V.16, N5. – P. 288-298.
39. Shabanov P.D., Blazhenko A.A., Devyashin A.S. et al. In search of new brain biomarkers of stress // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – V. 17, N1. –P. 41-46.
40. Sharf R., Sarhan M., Brayton C.E. et al. Orexin Signaling Via the Orexin 1 Receptor Mediates Operant Responding for Food Reinforcement // *Biological Psychiatry*. – 2010. – V.67, N8. – P. 753-760.
41. Spence R., Gerlach G., Lawrence C., Smith C. The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio* // *Biological Reviews*. – 2008. – V.83, N1. –P. 13-34.
42. Stewart A., Wu N., Cachat J. et al. Pharmacological modulation of anxiety-like phenotypes in adult zebrafish behavioral models // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – V.35, N6. – P. 1421-1431.
43. Tine M., Kuhl H., Teske P.R. et al. Diversification and coevolution of the ghrelin/growth hormone secretagogue receptor system in vertebrates // *Ecology and Evolution*. – 2016. – V.6, N8. – P. 2516-2535.
44. Um H.N., Han J.M., Hwang J.I. et al. Molecular coevolution of kisspeptins and their receptors from fish to mammals // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – V.1200. – P.67-74.
45. Wilson K.S., Matrone G., Livingstone D.E.W. et al. Physiological roles of glucocorticoids during early embryonic development of the zebrafish (*Danio rerio*) // *Journal of Physiology*. – 2013. – V.591, N24. – P. 6209-6220.

**Информация об авторах**

*Хохлов Платон Платонович* – кандидат биологических, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: platonkh@list.ru

*Байрамов Алекбер Азизович* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ведущий научный сотрудник Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: alekber@mail.ru

*Блаженко Александра Александровна* – младший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

*Бычков Евгений Рудольфович* – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: ychkov@mail.ru

*Лебедев Андрей Андреевич* – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: aalebedev-  
iem@rambler.ru

*Казаков Сергей Владимирович* – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: svkazakov@mail.ru

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.